

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**COVID-19, VACUNACIÓN Y LACTANCIA
MATERNA: ¿QUÉ SABEMOS
REALMENTE?
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
GRADO EN MEDICINA



Autor: Marc Tomás Piquer

Tutor: Pablo Baliño Remiro.

Unidad Predepartamental de Medicina – Área de Fisiología.

Curso académico 2021-2022

En Castellón, 23 de mayo de 2022.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mis agradecimientos al profesor Pablo Baliño Remiro, tutor de mi TFG, ya que con los conocimientos aportados ha facilitado el desarrollo de este proyecto. Sin su ayuda, todo hubiera sido más costoso y difícil.

A continuaci3n, aprovecho estas líneas para acordarme del apoyo incondicional recibido por mi familia y amigos durante toda la carrera, y en especial durante este curso final. Su presencia ha hecho que las penas compartidas hayan sido menos penas y, sobre todo, el compartir mis alegrías con ellos ha hecho que estas se percibieran como mayores logros.

Por último, agradecer el apoyo continuo de los compaÑeros y compaÑeras de promoci3n. Hay gente que piensa que seis aÑos es mucho tiempo para una carrera, y me preguntan si volvería a estudiar Medicina. Mi respuesta es: ¡SÍ! Sobre todo si tuviera la fortuna de repetirla con vosotros. Seis aÑos han servido para vivir experiencias inolvidables que jamás nadie nos podrá quitar.

Simplemente, ¡Muchas gracias a todos!

ÍNDICE

HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR	5
ABREVIATURAS	6
RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
EXTENDED SUMMARY	9
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. COVID-19 (SARS-CoV-2).....	12
1.1.1. PATOGENIA.....	12
1.1.2. TRANSMISIÓN.....	13
1.1.3. CLÍNICA.	14
1.1.4. DIAGNÓSTICO.	15
1.1.5. COMPLICACIONES Y MORTALIDAD.....	15
1.1.6. TRATAMIENTO.....	16
1.1.7. VACUNACIÓN COVID-19.....	16
1.2. LACTANCIA MATERNA Y VACUNACIÓN.	18
1.2.1. LACTANCIA MATERNA.....	18
1.2.2. GENERALIDADES DE LA VACUNACIÓN Y LA LM.	20
1.3. VACUNACIÓN DEL COVID-19 Y LACTANCIA MATERNA.....	21
1.3.1. INICIO DE LA VACUNACIÓN DEL COVID-19 EN MADRES LACTANTES.	22
1.3.2. PRIMEROS RESULTADOS SOBRE LA VACUNACIÓN COVID-19 EN MADRES LACTANTES.	22
1.3.3. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA VACUNACIÓN DEL COVID-19 EN MADRES E HIJOS LACTANTES.	23
1.4. JUSTIFICACIÓN.....	23
1.5. OBJETIVOS	24
2. MÉTODOS.....	26
2.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.	26
2.2. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	27
2.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	27
2.4. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	28
2.5. RIESGO DE SEGOS EN LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES.....	28
2.6. EXTRACCIÓN Y LISTA DE DATOS	29
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	30
3.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	30
3.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS.....	31
3.3. SÍNTESIS DE RESULTADOS.....	31
3.3.1. ACTIVIDAD INMUNOLÓGICA DETECTADA EN EL SUERO MATERNO Y LA LECHE MATERNA A CONSECUENCIA DE LA VACUNA.....	31

3.3.2.	COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE ENTRE COHORTE DE MUJERES VACUNADAS Y COHORTE DE MUJERES CONVALECIENTES DE LA INFECCIÓN.....	37
3.3.3.	COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE PRODUCIDA POR LAS DOS VACUNAS BASADAS EN ARNM EMPLEADAS EN MUJERES LACTANTES.	38
3.3.4.	PODER DE LA INMUNIDAD TRANSMITIDA AL NIÑO/A LACTANTE MEDIANTE LA LECHE MATERNA.	39
3.3.5.	EFFECTOS SECUNDARIOS, RIESGOS O ALTERACIONES DETECTADOS TRAS LA VACUNACIÓN EN MUJERES LACTANTES Y NIÑOS/AS LACTANTES.....	40
3.4.	DISCUSIÓN GENERAL.....	41
3.5.	LIMITACIONES.....	44
4.	CONCLUSIONES.....	45
5.	RECOMENDACIONES.....	47
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	48
	ANEXO I: TABLA DE EXTRACCIÓN DE DATOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	54
	ANEXO II: TABLA DE EVALUACIÓN DE SESGOS. NEW CASTLE-OTAWA SCALE.....	65

HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: COVID 19, vacunación y lactancia materna: ¿Qué sabemos realmente? Una revisión sistemática.

ALUMNO/A: MARC TOMÁS PIQUER

DNI: 20612063S

PROFESOR/A TUTOR/A: PABLO BALIÑO REMIRO

Fdo (Tutor/a):

ABREVIATURAS

- LM: Lactancia materna.
- COVID 19: Coronavirus Disease (Enfermedad del coronavirus).
- SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (*Coronavirus tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo*).
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- ARN: Ácido Ribonucleico.
- ARNm: Ácido Ribonucleico mensajero.
- ADN: Ácido Desoxirribonucleico.
- ECA: Encima Convertidora de la Angiotensina.
- RBD: Receptor Binding Domain (dominio de unión al receptor).
- μm : micrómetro.
- CDC: Centers for Disease Control and Prevention (*Centros de control y prevención de la enfermedad*).
- PCR-RT: Polymerase Chain Reaction with Reverse Transcriptase (*Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa*).
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
- SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.
- SCA: Síndrome Coronario Agudo.
- TVP: Trombosis Venosa Profunda.
- TEP: Tromboembolismo Pulmonar.
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- HTA: Hipertensión arterial.
- DM: Diabetes Mellitus.
- ERC: Enfermedad Renal Crónica.
- TMC: Tasa de Mortalidad de Casos.
- HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular.
- CD14: Cluster of Differentiation (Grupo de diferenciación) 14.
- MEDLINE: MEDlars-Online.
- CE: Criterio de Exclusión.
- EEUU: Estados Unidos de América.
- Ig: Inmunoglobulina.
- BAU: Binding Antibody Units (Unidades de anticuerpos de unión).
- Anti-: Anticuerpo.
- NK: Natural Killer.
- FcR: Fc Receptor (Receptor Fc).

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El SARS-CoV-2 ha desencadenado una pandemia mundial, produciendo una enfermedad con un espectro clínico variado. Se han desarrollado una serie de vacunas para frenar la pandemia, quedando fuera de los estudios el grupo poblacional de mujeres lactantes. Dado el vacío de conocimiento existente, el cambio de opinión de las autoridades y el bajo riesgo teórico de emplear vacunas ARNm con este grupo poblacional, se inicia esta revisión sistemática que tiene como **OBJETIVO** exponer los conocimientos existentes acerca de la vacunación contra el COVID-19 en mujeres que optan por la lactancia materna como método de alimentación para sus hijos e hijas, con el fin de obtener unas conclusiones y recomendaciones que ayuden a eliminar las lagunas de información sobre el tema.

MÉTODOS: se lleva a cabo una revisión sistemática en la que tras realizar una búsqueda bibliográfica, cribar los resultados por distintos criterios y ver el riesgo de sesgos, se incluyen 22 estudios analíticos observacionales.

RESULTADOS: tras el análisis del suero materno se detectan IgA precoces e IgG más tardías pero más duraderas. Los títulos de anticuerpos son mayores en mujeres vacunadas que en las que han sufrido la infección. En la leche materna, existe poder de neutralización que llega al lactante pero no se transmite a su sangre. Ambas vacunas empleadas, dieron resultados inmunológicos comparables. En cuanto a los efectos secundarios se ha descrito una incidencia similar a la de la población general y fueron más frecuentes tras la segunda dosis y con la vacuna de Moderna, pero en todo caso no fueron graves.

CONCLUSIONES: las mujeres que dan lactancia materna pueden ser vacunadas contra el COVID-19 con vacunas elaboradas con ARNm. La producción de inmunidad es similar a la de la población general y se produce una transmisión mediante leche materna que permanece recubriendo las mucosas del lactante de días a horas, sin alcanzar el torrente sanguíneo del bebé. Todo ello sin efectos secundarios que alteren la lactancia materna.

PALABRAS CLAVE: Lactancia materna, COVID-19, SARS-CoV-2, Vacunas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: SARS-CoV-2 has triggered a global pandemic, producing a disease with a varied clinical spectrum. A series of vaccines have been developed to stop the pandemic, leaving out of the studies the population group of lactating women. Given the existing knowledge gap, the change of opinion of the authorities and the low theoretical risk of using mRNA vaccines with this population group, this systematic review is initiated with the **OBJECTIVE** of presenting the existing knowledge about vaccination against COVID-19 in women who choose breastfeeding as a feeding method for their sons and daughters, in order to obtain conclusions and recommendations that help to eliminate information gaps on the subject.

METHODS: after a bibliographic research, a systematic review, in which 22 observational analytical studies were included, is carried out, sifting the results by different criteria and see the risk of bias.

RESULTS: after the analysis of the maternal serum, early IgA and later but longer lasting IgG are detected. Antibody titers are higher in vaccinated women than in those who have suffered from the infection. In breast milk, there is neutralizing power that reaches the infant but is not transmitted to their blood. Both vaccines used gave comparable immune results. Regarding side effects, an incidence similar to the general population has been described and they were more frequent after the second dose and with the Moderna vaccine, but in any case they were not serious.

CONCLUSIONS: women who breastfeed can be vaccinated against COVID-19 with vaccines made with mRNA. The production of immunity is similar to the one developed by general population and it is produced a transmission through breast milk that remains covering the mucous membranes of the infant from days to hours, without reaching the baby's bloodstream. All this without side effects that alter breastfeeding.

KEY WORDS: Breastfeeding, COVID-19, SARS-CoV-2, Vaccines.

EXTENDED SUMMARY

INTRODUCTION

SARS-CoV-2 is the seventh coronavirus described to date capable of affecting humans, producing the pandemic declared by the WHO on March of 2020. The virus reaches the body mainly by airborne transmission and uses the S protein of its envelope to bind to the ACE receptor present in the respiratory tract.

The spectrum of disease is varied, from mild symptoms (symptoms of a common cold), to severe symptoms with multiple organ failure, the latter being rarer. Clinical symptoms also vary in incubation period, onset, and duration. Although it is not the most frequent, there are complications associated with the disease as cardiac and vascular pathology, and shock, linked to more serious patients and patients with risk factors. There are several options as diagnostic methods for COVID-19, being rapid antigen detection and RT-PCR the most widely used for detecting the disease. Regarding treatment, supportive treatment is currently chosen with the use of corticosteroids, thromboprophylaxis with LMWH and in specific cases remdesivir or new antivirals.

Since the beginning of the pandemic, vaccines against COVID-19 have been developed as a preventive measure. There are two groups: those made of DNA (AstraZeneca, Janssen) and those made of mRNA (Pfizer, Moderna). In Spain, both groups of vaccines have been inoculated, following a structured protocol that gave priority to the most vulnerable health groups until reaching the entire general population.

Breast milk is an innocuous and heterogeneous substance with a recognized nutritional and immunological role for the newborn. In addition, it is also beneficial for the mother in the short and long term.

Vaccination of pregnant women allows antibodies to be transmitted to the fetus and, subsequently, to the infant. In the Valencian Community, vaccines with attenuated or dead viruses are allowed during pregnancy and vaccination against the influenza virus and against Bordetella pertussis is recommended in these women. At the same time, breastfeeding is not a contraindication for maternal vaccination and vice versa. With prior knowledge, it is possible that what was

previously raised with other microorganisms may also be useful with COVID-19. But since pregnant and lactating women have not been included in studies, evidence-based data is not available, only expert opinion.

JUSTIFICATION

The social and health justification is great since there is a large population of women who breastfeed and since the start of the pandemic there is a lack of knowledge about vaccination. The WHO recommendation not to interrupt breastfeeding, the low theoretical risk of complications, and the lack of consensus and evidence have produced fear and mistrust, and the decision to refrain from vaccination would imply greater morbidity and mortality in this group and a delay in vaccination herd immunity.

OBJECTIVE

For this reason, the objective is to expose the existing knowledge about vaccination against COVID-19 in women who choose BF as a feeding method for their sons and daughters, in order to obtain conclusions and recommendations that help eliminate information gaps on the subject.

METHODS

To meet the stated objective, a systematic review is developed following the PRISMA statement. For this reason, the eligibility criteria are established and the search strategy is developed in MEDLINE, Web of Science and SCOPUS with the following terms: Breast Feeding, Lactation, COVID-19, SARS-Cov-2 and Vaccines. Once the references were obtained, they were screened by title, abstract, eligibility criteria and critical reading. In addition, the risk of bias was considered using the New Castle-Ottawa scale. After that, the necessary data were extracted from the 22 articles included in the review.

RESULTS AND DISCUSION

After vaccination with RNAm vaccines, immunological activity was detected in maternal serum. The main antibodies detected were IgA and IgG. IgA increases earlier (15 days after the first), it decreases before the second dose increases again after this and it finally decreases. IgG increases later (22 days after the first dose), remaining elevated much longer than IgA. Antibody levels in serum are

transferred into breast milk, with IgA being predominant at the beginning of the post-vaccination period and IgG after 4-6 weeks of vaccination.

Comparing the antibody titers of vaccinated women with women convalescing from the infection, higher levels are perceived in the serum of vaccinated women with IgG dominance. On the other hand, a dominance of IgG over IgA was seen in the breast milk of lactating mothers immunized with vaccination, contrary to what occurred in mothers immunized by having passed the infection.

Regarding the immune response produced by Moderna and Pfizer, it was seen that the effects were greater after the second dose, especially in the Moderna vaccine. Both vaccines gave comparable humoral immune results and the response in lactating women was similar to that in non-lactating women.

Analyzing the immunological power of transmitted breast milk, a present but variable neutralizing power is described. When analyzing the infant's serum, no immunoglobulins against COVID-19 were detected. This made it clear that immunity is not transferred from breast milk to the infant's blood.

Regarding the side effects produced by the vaccine in lactating women, an incidence similar to the general population has been described, being more frequent after the second dose and in the Moderna vaccine. On the other hand, symptoms in infants were minimal and infrequent and lactation was interrupted or altered in a small percentage of cases.

CONCLUSIONS

Given the evidence found, nursing mothers can be vaccinated against COVID-19 using vaccines made with mRNA, granting immunity present in maternal serum with minimal side effects.

IgA levels in serum reach an early peak, 15 days after the first dose, with a progressive decrease and shorter duration. IgG levels peak later, but are more durable. Those reached breast milk, which has a variable neutralization capacity, remaining on the upper respiratory and digestive mucosa of the infant from hours to days.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. COVID-19 (SARS-CoV-2).

El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus descrito hasta la actualidad capaz de afectar a los humanos, identificado por primera vez en Wuhan (China) y en tan solo unos meses fue el causante de una pandemia, declarada por la OMS el 11 de Marzo de 2020. Hasta la primera semana del mes de junio de 2020, tres meses después de la declaración de la pandemia, fueron contabilizados a nivel mundial más de 7 millones de casos confirmados de esta enfermedad, habiendo producido más de 400 mil muertes(1).

1.1.1. PATOGENIA.

Tras los primeros análisis virológicos, se describió al microorganismo como un Coronavirus tipo beta rodeado de envoltura proteica y un genoma compuesto por ARN monocatenario de elevada similitud con el ARN de un coronavirus del murciélago (1)(2).

Un aspecto muy característico del SARS-CoV-2 es su envoltura proteica, compuesta por las siguientes proteínas: proteínas S (“Spike”, responsable de la unión del virus), proteína N (componente de la nucleocápside helicoidal) y las proteínas M y E (ambas forman parte de la membrana virus). De entre todas ellas destacamos la proteína S, cuyo dominio RBD (S1) media la unión del virión con la membrana de la célula humana receptora. La unión se produce por interacción con el receptor de la Encima Convertidora de Angiotensina (ECA), siendo la elevada afinidad entre la proteína S y el receptor un factor de alta susceptibilidad para la infección. Tras ello, se produce la fusión de ambas membranas vírica y humana, y una vez introducido el genoma viral en la célula se inicia un proceso de replicación vírico empleando el mecanismo de la célula. Con ello se originan nuevos viriones que son expulsados al exterior de la célula mediante exocitosis (1)(3). Por todo este proceso, la actividad de la proteína S ha supuesto un objetivo de la vacunación, esperando que los anticuerpos

impidan la interacción proteína-receptor y la consecuente difusión del virus por vía intracelular(1).

Ante la entrada del virus, el organismo desarrolla una reacción inmune humoral y celular. En algunos pacientes se ha demostrado la existencia de un fenómeno inmunológico denominado tormenta de citoquinas como respuesta a la invasión vírica(1). Su objetivo es favorecer la llegada de células de defensa a la zona de invasión que atacan a las células del organismo infectadas por el virus. En el caso de pulmón producen la pérdida de neumocitos y un daño alveolar agudo (2). A nivel sistémico las citoquinas producen un estado inflamatorio generalizado, asociado a un curso más crítico de la enfermedad(1).

1.1.2. TRANSMISIÓN.

La principal vía de transmisión del virus entre personas ocurre por contacto estrecho, entendiéndose por ello aquellas situaciones de exposición sin protección de al menos 15 minutos y con una distancia interpersonal menor a 1-2 metros.

Tabla 1. Principales vías de transmisión del SARS-CoV-2(2)(4).

GOTAS RESPIRATORIAS (liberadas por la persona infectada)	GRANDES (5-10 µm):
	<ul style="list-style-type: none"> - Precipitan en 1-2 metros. - Liberadas al hablar, estornudar, toser, cantar o bien mediante procedimientos médicos invasivos como una Reanimación Cardio-Pulmonar.
	PEQUEÑAS (<5 µm).
	<ul style="list-style-type: none"> - Suspendidas en el aire durante mayor tiempo. - Transmisión > 2 metros y en lugares con ventilación escasa.
FÓMITES	Entorno cercano e inmediato a la persona infectada. Menor riesgo de contagio.

Una vez el virus se pone en contacto con las mucosas orales, nasales u oculares es cuando se produce el contagio. En la enfermedad se pueden distinguir tres fases consecutivas, pero no necesarias las tres:

Tabla 2. Fases de la enfermedad producida por el COVID-19.

1ª FASE	Estado asintomático durante 1 o 2 días con una virulencia baja pero detectable. Pese a que la persona se encuentra asintomática, ha sido demostrada por estudios que es posible la transmisión (5).
2ª FASE	Invasión o infección del tracto respiratorio que se manifiesta como un estado febril y tos autolimitados. Es en este estadio se inicia la respuesta inmune.
3ª FASE	El paciente sufre la afectación del tracto respiratorio inferior y progresa a SDRA con hipoxia, infiltrados en vidrio deslustrado.

1.1.3. CLÍNICA.

El espectro de la enfermedad producida por el virus es variable, desde una clínica leve hasta la gravedad. Según un estudio realizado por los Centros de prevención y Control de enfermedades (CDC) de China, el 81% de los casos se clasificaron como enfermedad leve mientras que el 14% fueron considerados de gravedad, y el 5% de enfermedad crítica.

La sintomatología producida por el COVID-19 es muy variada siendo lo más común fiebre, tos, fatiga y disnea. Con menor frecuencia también pueden aparecer dolor de cabeza, congestión, alteraciones digestivas (náuseas, diarrea), anosmia y disgeusia. Mucho más rara y de gravedad es la aparición de fallo hepático, renal y pulmonar (2).

Según se ha contemplado, los síntomas clínicos suelen aparecer entre el cuarto y quinto día tras la exposición, pero la duración del periodo de incubación es muy variable alcanzando en algunos casos los catorce días (1). El pico de carga viral se produce al inicio de los síntomas o a los siete días de la infección y luego disminuye. La tasa de contagio es más alta antes o dentro de los primeros cinco días de la aparición de síntomas, siendo máxima durante la primera semana de la enfermedad (2). Pese a ello, existe una proporción de individuos que permanece asintomática durante la infección.

1.1.4. DIAGNÓSTICO.

Tabla 3. Métodos diagnósticos del COVID-19 (1)(2).

Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (PCR-RT)	<ul style="list-style-type: none"> - Hisopos nasofaríngeos u orofaríngeos - Carga viral: 1º día de síntomas, pico al 7º día. - Lavado broncoalveolar si intubado en UCI o PCR-RT negativa con clínica compatible.
Serología	<ul style="list-style-type: none"> - IgM e IgG entre 1 y 3 semanas tras la aparición de los síntomas. - IgM desaparece a las 5-7 semanas. - IgG perdura más. - Permite el diagnóstico de infección previa, no aguda
Cultivo viral	<ul style="list-style-type: none"> - Permite diagnóstico de infección aguda pero no existe uniformidad y existen limitaciones en los estudios.
Detección rápida de Antígenos.	<ul style="list-style-type: none"> - Exudado nasofaríngeo. - Detecta proteínas expresadas por el virus, cuando se replica activamente. - Diagnostica infecciones agudas o tempranas. - Menor sensibilidad que la PCR-RT.

1.1.5. COMPLICACIONES Y MORTALIDAD.

Pese a que la mayoría de los enfermos presentan un curso de la enfermedad leve, existen complicaciones asociadas a la enfermedad, siendo el SDRA y la sepsis las principales. En mucha menor medida el COVID-19 puede producir shock, arritmia y SCA, coagulopatía, TVP y TEP, entre otras. Todas ellas se han visto asociadas a pacientes que inicialmente han estado más graves e ingresados en la UCI.

Siguiendo los resultados de muchos estudios, podemos afirmar que existen unos factores de riesgo personales que hacen que la enfermedad pueda ser más grave o letal. Entre ellos destaca la HTA, la DM, el SCA, la EPOC, la obesidad y la ERC, teniendo en cuenta que generalmente una mayor edad asocia un peor pronóstico. La TMC calculada en diferentes países, estratificada por la edad, demostró resultados similares según grupos de edad de diferentes naciones (1).

1.1.6. TRATAMIENTO.

El tratamiento del COVID-19 va a depender de la gravedad de la enfermedad pero en líneas generales consiste en tratamiento sintomático, asistencia respiratoria si la enfermedad es más grave y el tratamiento de las complicaciones o enfermedades consecuentes a la infecci3n (1). Desde los laboratorios se trabaja cada día en la búsqueda de nuevos antivirales efectivos para tratar el COVID-19. Sin embargo, en los estudios realizados no se han incluido a poblaciones especiales, como mujeres embarazadas o madres lactantes.

Actualmente, en el tratamiento se emplean corticoides (dexametasona a dosis de 6 mg/día), puesto que se ha visto que reduce la mortalidad en pacientes que requieren ventilaci3n mecánica y oxígeno. Por otro lado, se considera aplicar tromboprolifaxis con HBPM en personas con factores de riesgo manejadas a nivel ambulatorio y en el hogar, o bien en embarazadas ingresadas por COVID-19. Finalmente, se ha visto que el uso de remdesivir puede llegar a reducir la duraci3n de la enfermedad en pacientes que requieren oxigenoterapia. No se conocen efectos teratogénicos y en la lactancia en ninguno de los tres fármacos mencionados, hecho que permite su uso en mujeres embarazadas y madres lactantes (2).

1.1.7. VACUNACI3N COVID-19.

1.1.7.1. TIPOS DE VACUNAS.

La obtenci3n de las vacunas contra el COVID 19 ha sido un proceso llevado a cabo con el fin de lograr una inmunidad efectiva a nivel mundial, y con ello disminuir la incidencia de infecci3n por COVID y la morbimortalidad (6). Teniendo en cuenta tanto la inmunidad humoral como la celular a la hora de producir las vacunas(3), se han desarrollado distintas, pero se agrupan en: vacunas elaboradas con ADN y vacunas elaboradas con ARNm (6).

Las vacunas compuestas por ADN emplean vectores virales (preferiblemente virus de deficiente replicaci3n) capaces de hacer llegar a las células huésped el

ADN necesario para codificar el antígeno o los antígenos del COVID-19 determinados, y con su expresión desarrollar la inmunidad. Entre ellas destacan la elaborada por el grupo Oxford (Reino Unido) con la colaboración del laboratorio AstraZeneca, que emplea un Adenovirus del chimpancé. Otras son la Janssen de Johnson & Johnson, también utilizada en España, y la Sputnik de origen ruso.

Entre las ventajas que caracterizan este tipo de vacunas encontramos la facilidad de producción en grandes cantidades y la posibilidad de almacenamiento a temperatura ambiente. Como aspecto controvertido, cabe destacar que si la persona que recibe la vacuna ha estado expuesta con anterioridad al virus vector, se verá disminuida la inmunidad obtenida por la existencia de inmunidad previa contra el vector. Es por ello que al aplicar con posterioridad una dosis de recuerdo, la respuesta y la inmunidad que aporta la vacuna puede ser más débil. Por otro lado, existe la posibilidad de que solo una parte del ADN administrado consiga llegar a las células quedando una parte importante fuera de ellas, consiguiendo una inmunidad menor. Además, la administración de ADN conlleva un riesgo, al menos teórico, de su integración en el genoma del huésped.

El otro gran grupo son las vacunas compuestas por ARNm. El ARNm es la molécula encargada de transportar la información del ADN nuclear al citoplasma para codificar proteínas. En el caso de las vacunas, ha sido empleado como mecanismo de producción de antígenos. Con la evolución de la investigación de este tipo de moléculas, se ha conseguido que sean más estables y se han reducido los efectos adversos consecuentes a la activación del interferón tipo I. En su desarrollo, se ha logrado que las partículas de ARNm vayan formuladas en moléculas portadoras con carácter más lipídico que permite una mejor absorción hasta el citoplasma celular.

En cuanto a las desventajas de este tipo de vacunas, es fundamental la necesidad de ser transportados y almacenados a temperaturas muy bajas, hecho que requiere un mayor control en su empleo. Los ejemplos más conocidos de este tipo de vacunas son la de Pfizer-BioNTech y Moderna. Ambas generan una inmunidad y una eficacia excelente frente al SARS-CoV-2 (6).

1.1.7.2. VACUNACIÓN COVID-19 EN ESPAÑA.

En nuestro país, siguiendo las pautas e instrucciones dictadas por la Unión Europea, se han empleado cuatro vacunas: Pfizer, Moderna, AstraZeneca y Janssen.

Desde el inicio de la campaña de vacunación contra el COVID-19 en Enero de 2021, se establecieron una serie de puntos que determinaron el orden de grupos poblacionales a seguir. En primer lugar, se vacunaron los grupos de salud más vulnerable, residencias de todo tipo y personal de primera línea en ámbito sanitario y socio sanitario, así como las personas consideradas como grandes dependientes que no se encontraban institucionalizados. A continuación, se procedió a vacunar a trabajadores con una función esencial (Fuerzas Armadas, funcionarios de prisiones, miembros de cuerpos de seguridad, bomberos o profesores) y se inició la vacunación poblacional masiva en mayores de 50 años por orden de edad de mayor a menor. Finalmente, se procedió a vacunar al resto de grupos de edad menores de 50 años (7).

Tras la última actualización del ministerio de sanidad, hasta el 22 de abril de 2022, han sido inoculadas 94.295.766 dosis en total, empleando las diferentes vacunas. Todo ello se traduce a que 40.375.699 personas han sido vacunadas con la pauta completa (3 dosis), implicando esto un 85,27% del total de la población española (8).

1.2. LACTANCIA MATERNA Y VACUNACIÓN.

1.2.1. LACTANCIA MATERNA.

1.2.1.1. COMPOSICIÓN DE LA LECHE MATERNA Y BENEFICIOS PARA EL RECIÉN NACIDO.

La leche materna es una sustancia inocua y con una composición muy heterogénea tanto a nivel interpersonal como intrapersonal a lo largo del periodo de lactancia. Estos cambios se deben fundamentalmente a la genética, el tiempo de gestación y estado nutricional materno (9).

El papel nutricional de la leche materna es excelente y se basa en su composición.

Tabla 4. Principales componentes nutritivos de la leche materna (10).

HIDRATOS DE CARBONO	Lactosa, glucosa, galactosa.
COMPUESTOS PROTEICOS	Lactoalbúmina, caseína, lactoferrina.
LÍPIDOS	Triglicéridos, fosfolípidos, ácidos grasos, omega-3, esteroides.
OTROS COMPONENTES	Vitamina A, B, C, D, E, carotenoides y minerales (calcio y fósforo)

La nutrición neonatal es fundamental para el desarrollo biológico de todo recién nacido. Por ello, la OMS promueve la LM exclusiva durante los primeros 6 meses de vida basándose en los múltiples efectos beneficiosos que produce en la prevención de enfermedades en el lactante, como la DM, celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea, neumonía y bronquiolitis, entre otras.

Además del amplio papel nutricional para el recién nacido, cabe destacar la importancia de la leche materna como una fuente de factores que impulsan el desarrollo del sistema inmune: factores antiinflamatorios y antimicrobianos como las inmunoglobulinas (especialmente la IgA), glicoproteínas (lactoferrina) y otros antígenos como el CD14, siendo este último muy importante para la inmunidad innata (9). Además, la LM permite el contacto con una gran cantidad de microorganismos que son fuente de microbiota (11).

1.2.1.2. BENEFICIOS DE LA LACTANCIA MATERNA EN LA MADRE LACTANTE.

Además de los beneficios de la LM para el lactante comentado recientemente, existe evidencia científica del alto beneficio que supone la LM para la madre, tanto a corto como a largo plazo. En el postparto inmediato, la LM favorece la

recuperaci3n del estado de la madre tras dar a luz. Paralelamente, los niveles de oxitocina elevados gracias a la lactancia, reducen el riesgo de depresi3n postparto y factores psicol3gicos negativos. Adem3s, la LM tambi3n conlleva una reducci3n de la prevalencia de determinadas patologías maternas a largo plazo, como son la DM, osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y patología ginecol3gica inflamatoria y oncol3gica (12).

1.2.2. GENERALIDADES DE LA VACUNACI3N Y LA LM.

La vacunaci3n durante el embarazo con el fin de transmitir la inmunidad a los reci3n nacidos mediante la circulaci3n placentaria y la posterior lactancia, es un tema que se ha estudiado con intensidad. Pese a ello, es un aspecto controvertido.

Actualmente, las vacunas con virus vivos est3n contraindicadas en el embarazo, pero esta decisi3n se fundamenta m3s en un riesgo te3rico que sobre la propia evidencia científica. Por otro lado, el uso de vacunas con virus vivos atenuados o virus muertos no ha supuesto ning3n riesgo fetal. As3 mismo, algunas vacunas se recomiendan durante el embarazo para proteger a la mujer y al reci3n nacido en los primeros meses de vida. En la Comunidad Valenciana se recomiendan las vacunas contra la Bordetella pertussis y contra el virus de la gripe, aunque son muchas las que se han estudiado y resultan beneficiosas.

En cuanto a la LM, esta no supone una contraindicaci3n para la vacunaci3n materna y viceversa. Solo existe como excepci3n la vacuna de la fiebre amarilla, que s3 se puede transmitir mediante la leche y generalmente se contraindica en el periodo de lactancia. Con el resto de las vacunas, la mujer gestante produce anticuerpos especílicos contra el pat3geno inoculado, siendo las IgA de especial inter3s puesto que son las principales que se transmiten mediante la lactancia.

De todas las vacunas estudiadas a nivel mundial, destacan:

Tabla 5. Beneficios de la lactancia en pacientes vacunadas durante el embarazo(13)(14).

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA	Transmisión de inmunidad elaborada por la mujer embarazada como respuesta a la vacuna a través de la placenta y la LM
VACUNA ANTIGRIPAL	
VACUNA ACELULAR CONTRA LA BORDETELLA PERTRUSSIS (TOSFERINA)	

Es de vital importancia el momento de la vacunación. Se ha visto que los títulos de anticuerpos sintetizados como respuesta a la vacuna y la posterior transmisión de estos son más altos tras la vacunación durante el embarazo, respecto al postparto inmediato y tardío (13).

1.3. VACUNACIÓN DEL COVID-19 Y LACTANCIA MATERNA.

La LM es considerada como la primera vacuna que reciben los recién nacidos. Su sistema inmune no produce anticuerpos efectivamente hasta los 6 meses, y con la leche materna reciben inmunidad.

Con la lactancia, las mamas acumulan linfocitos B y estos producen anticuerpos que vierten a la leche. Estos anticuerpos llegan al recién nacido y quedan recubriendo las mucosas del tracto respiratorio superior y digestivo, disminuyendo la tasa de infección. Por ello, se plantea que este mecanismo podría ser útil para proteger a los lactantes, hijos de madres vacunadas contra el COVID-19, de la enfermedad. Todo ello cobra mayor importancia al tener en cuenta que los menores de 2 años contagiados de COVID-19 son susceptibles de mayor gravedad y mayor tasa de hospitalizaciones(15).

1.3.1. INICIO DE LA VACUNACIÓN DEL COVID-19 EN MADRES LACTANTES.

Desde el inicio de la campaña de vacunación del COVID-19, ha existido un vacío de conocimiento en la vacunación en el grupo de madres lactantes(16), puesto que su grupo poblacional no fue incluido en estudios (3). Si nos basamos en vacunas contra otros microorganismos similares, existe un riesgo teórico bajo de complicaciones. Pero esta afirmación simplemente se basa en opiniones de expertos y no en la evidencia científica.

Lamentablemente, el mensaje de las autoridades sanitarias a favor de la vacunación en mujeres lactantes ha ido cambiando desde el inicio de la pandemia mostrándose, en algunos casos, contradictorio. Actualmente, las autoridades han considerado que se debe analizar y discutir cada caso por los médicos encargados de las pacientes, teniendo en cuenta los beneficios de la vacuna, el riesgo de exposición al virus individual y la salud de la mujer.

Ante el cambio de actitud institucional, se ha creado un clima de desconfianza en las madres lactantes y sus allegados. Por ello, se deben estudiar y tener en cuenta los síntomas maternos posteriores a la vacunación y el impacto de estos síntomas en la lactancia y el lactante (18).

1.3.2. PRIMEROS RESULTADOS SOBRE LA VACUNACIÓN COVID-19 EN MADRES LACTANTES.

Antes de iniciar los primeros estudios sobre el tema, se partía de que las vacunas clásicas elaboradas con ARNm no alcanzaban la leche materna.

En un estudio precoz que analizó la respuesta a la vacuna de Pfizer y Moderna en mujeres embarazadas, lactantes y en la población general, se demostró que la respuesta a la vacuna y la producción de anticuerpos fue la misma en lactantes que en el resto de los grupos (3).

Ante estos resultados, la comunidad científica y la sociedad plantearon la duda de si la vacuna podría llegar a dañar al lactante. Tras el análisis de la leche materna de mujeres inoculadas con vacuna Pfizer o Moderna, se ha afirmado

que entre las 4 y 48 h posteriores a la vacuna no se detectó material genético en la leche materna. Este hecho demuestra que el material genético del virus empleado para fabricar la vacuna se destruye rápidamente y no va a llegar al lactante. Por ello, no hay riesgo de activación de la infección (17).

Por otro lado, hay signos de que la vacuna puede proteger a los bebés ya que se han detectado anticuerpos en la leche: altos niveles de IgA dos semanas después de la vacunación. Estos anticuerpos ingeridos con la leche pueden permanecer recubriendo las mucosas del lactante y otorgándoles cierta inmunidad(18).

1.3.3. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA VACUNACIÓN DEL COVID-19 EN MADRES E HIJOS LACTANTES.

Hasta el momento actual, de las vacunas existentes se consideran más seguras para madres lactantes y se prefieren, por mayor experiencia y conocimiento, las vacunas elaboradas con ARNm: Pfizer y Moderna (19).

Tras estudiar los primeros casos de vacunación, estos nos alertan de que ha habido más síntomas maternos tras la segunda dosis, y más con la vacuna de Moderna respecto a la de Pfizer, sin implicar un impacto en la lactancia. Afortunadamente, los síntomas percibidos en el lactante han sido mínimos (16).

1.4. JUSTIFICACIÓN.

Existe una gran justificación social y sanitaria entrono a la revisión que vamos a llevar a cabo.

En primer lugar, son una gran cantidad de mujeres las que optan por la LM como modo de alimentación inicial para sus hijos e hijas. Además, desde marzo de 2020, la OMS declaró de forma oficial el COVID 19 como una pandemia mundial. Debido a ello, con la investigación sanitaria en fases más avanzadas y con las vacunas en circulación, actualmente han aparecido muchas dudas acerca de si

las mujeres que alimentan a sus hijos con LM pueden ser o no candidatas a recibir la vacuna contra el COVID-19 (1).

Existen múltiples opiniones de expertos que defienden la vacunaci3n de las madres afirmando que conlleva un bajo riesgo te3rico de complicaciones. Pero todo ello, no posee una evidencia científica que lo respalde puesto que el grupo poblacional de mujeres lactantes ha sido excluido de la mayoría de estudios (16) (20). Por su parte la OMS, basándose en estas opiniones de expertos, recomienda que no se interrumpa la LM por recibir la vacuna contra el COVID-19. Pero ante la falta de consenso y evidencia, se deja a la decisi3n de la mujer lactante el recibirla o no(15).

Ante el vació de conocimiento científico sobre el tema, las dudas y el miedo a la vacunaci3n, existe la posibilidad de que las mujeres embarazadas o que dan lactancia no acepten la vacuna, y dada la dimensi3n de este grupo poblacional, esto implicarí a un retraso en lograr la inmunidad de rebaño y el control de la pandemia. Adem3s, la no vacunaci3n produce un aumento de la morbimortalidad en este colectivo (21). Es por ello, que la principal finalidad de esta revisi3n se centra en proporcionar al grupo poblacional de mujeres lactantes unas ideas o principios establecidos basados en la evidencia, que posteriormente puedan ser reunidos en forma de protocolo o recomendaciones a seguir. Todo ello, con el fin de eliminar las grandes lagunas de informaci3n existentes sobre este tema de relevancia internacional.

1.5. OBJETIVOS.

Para plantear una correcta revisi3n sistemática, previamente se establecen los objetivos de esta. El objetivo principal es:

- Exponer los conocimientos existentes acerca de la vacunaci3n contra el COVID-19 en mujeres que optan por la LM como método de alimentaci3n para sus hijos e hijas.

Como objetivos secundarios planteamos los siguientes:

- Demostrar los beneficios inmunológicos de la vacunación contra el COVID 19 en la población de mujeres lactantes y recién nacidos alimentados mediante LM.
- Analizar la posible existencia de determinados riesgos o alteraciones como consecuencia de la vacunación contra el COVID 19 en la población de mujeres lactantes.
- Conocer, si las hay, aquellas manifestaciones o complicaciones detectadas como consecuencia de la vacunación contra el COVID 19 en los lactantes de madres vacunadas.

2. MÉTODOS.

Con el fin de cumplir los objetivos determinados para este estudio, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura y evidencia científica actual sobre la vacunación contra el COVID-19 en madres lactantes, siguiendo las recomendaciones establecidas en la declaración PRISMA.

2.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.

Para poder elegir los estudios de mayor relevancia para esta revisión se definieron los criterios de elegibilidad que se encuentran detallados en la siguiente tabla.

Tabla 6. Criterios de elegibilidad.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Artículos en castellano e inglés.	Predominio de alimentación mediante fórmula artificial sobre LM.
Estudios publicados a partir del año 2020.	Estudios publicados antes de 2020.
Ensayos clínicos, estudios analíticos y revisiones sistemáticas.	Estudios transversales, meta análisis, artículos de opinión, cartas al editor y casos clínicos.
LM predominante sobre fórmula artificial.	Estudios realizados en animales.
Estudios realizados en humanos.	Estudio no disponible a texto completo

El tema del trabajo es un tema muy reciente. Ante ello, se van a elegir los estudios publicados a partir de 2020, año de la declaración de la pandemia del COVID-19 por la OMS. Los estudios elegidos van a ser tanto estudios primarios (ensayos clínicos o analíticos) como revisiones sistemáticas que se emplearán para obtener artículos primarios que hayan podido pasar desapercibidos. Quedarán excluidos los metaanálisis, las revisiones sistemáticas, los casos clínicos, los artículos de opinión, cartas al editor y los estudios transversales.

Dentro de los estudios encontrados solo podrán ser elegidos aquellos escritos en castellano e inglés. Además, solo incluiremos los estudios realizados en humanos, descartando los realizados en animales.

2.2. FUENTES DE INFORMACIÓN.

Mediante internet se consultaron diversas fuentes bibliográficas, tanto de acceso libre como de acceso privado empleando la licencia de la Universitat Jaume I. Las fuentes consultadas fueron:

- MEDLINE (base de datos enlazada con el portal Pubmed).
- Web of Science Core Collection, Current Contents Connect, SciELO (consultadas a través de la plataforma Web Of Science).
- SCOPUS.

2.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

Para conseguir las evidencias suficientes para llevar a cabo una correcta revisión sistemática y alcanzar los objetivos del trabajo, se realizó una búsqueda entre noviembre de 2021 y enero de 2022.

Las palabras clave incluidas en la búsqueda con el fin de obtener la mayor cantidad de artículos posibles fueron: Breast Feeding, Lactation, COVID-19, SARS-Cov-2 y Vaccines. En todas las búsquedas se emplearon dos operadores booleanos: AND (búsqueda de registros que contengan todos los términos de búsqueda especificados) y OR (búsqueda de registros que contengan cualquiera de los términos de búsqueda especificados).

En primer lugar, en Pubmed se determinaron todas las palabras clave como términos [MeSH] (Medical Subject Headings) y se incluyeron en la búsqueda. Además, cada una de las palabras clave fue incluida en formato [Title/Abstract] y se combinaron con los pertinentes operadores booleanos, dando como resultado la siguiente cadena de búsqueda: ("Breast Feeding"[Mesh] OR "Lactation"[Mesh] OR "Breastfeeding"[Title/Abstract] OR "Lactation"[Title/Abstract]) AND (COVID-19[Mesh] OR COVID-19[Title/Abstract])

OR SARS-CoV-2[Mesh] OR SARS-CoV-2[Title/Abstract]) AND (Vaccines[Mesh]
OR vaccin*[Title/Abstract]).

Por otro lado, en la plataforma Web of Science se emplearon algunos de los términos clave obteniendo la siguiente búsqueda: BREASTFEEDING AND COVID19 AND VACCINE. Todos los términos definidos como Tópico.

Finalmente, en la base de datos SCOPUS se emplearon todas las palabras clave definidas como TITLE-ABS-KEY y se formuló la siguiente búsqueda: (TITLE-ABS-KEY (Breast AND Feeding) OR TITLE-ABS-KEY (Lactation) AND TITLE-ABS-KEY (Covid 19) OR TITLE-ABS-KEY (Sars AND cov-2) AND TITLE-ABS-KEY (Vaccines)).

2.4. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

Tras la recopilación de todas las referencias obtenidas y con el fin de realizar una correcta selección de estas, se aplicaron una serie de filtros y criterios para obtener las más relevantes para la elaboración de la revisión sistemática.

En el diagrama de búsqueda (Figura 1) se muestra de manera más esquemática todo el proceso de búsqueda de bibliografía realizado. Tras la obtención de la totalidad de los artículos, en primer lugar se eliminaron los duplicados. A continuación, sobre los restantes se aplicaron, por orden, los filtros de cribado del tema basándonos en el título y el *abstract*.

Finalmente, sobre los resultados obtenidos se les aplicaron los criterios de elegibilidad y con el cómputo de artículos restantes se realizó una lectura crítica de los mismos, eligiendo aquellos que se ajustaban más al tema y a los objetivos de la revisión.

2.5. RIESGO DE SEGOS EN LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES.

Tras aplicar todos los filtros y criterios pertinentes resultaron un conjunto de artículos que fueron sometidos a lectura crítica. Mediante la lectura crítica se

pretendió evaluar el riesgo de sesgo existente en los distintos estudios científicos y con ello conocer la calidad metodológica. Para ello, se empleó la herramienta *NewCastle-Otawa Scale*. Consideramos, en nuestro estudio, un bajo riesgo de sesgo a una puntuación de 6 o superior.

2.6. EXTRACCIÓN Y LISTA DE DATOS.

Una vez los artículos que se iban a incluir en la revisión fueron seleccionados y analizados se elaboró una tabla estandarizada, para hacer más sencilla la extracción de la evidencia de los diferentes estudios, compuesta por los distintos ítems (Ver Anexo 1)

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

Tal y como ha quedado descrito en el apartado de metodología, con el objetivo de llevar a cabo una selección adecuada de estudios se establecieron una serie de filtros. Siguiendo estos filtros, se llevó a cabo un descarte de aquellos artículos que no siguieron los principales criterios de elegibilidad, establecidos con anterioridad. Consecuentemente, teniendo en cuenta el título y *abstract*, se realizó una lectura crítica de todos los artículos que cumplían los filtros anteriores con el fin de seleccionar los que más se ajustaban al objetivo de la revisión. A continuación, se muestra de manera resumida mediante un diagrama de búsqueda el proceso de selección de los estudios.

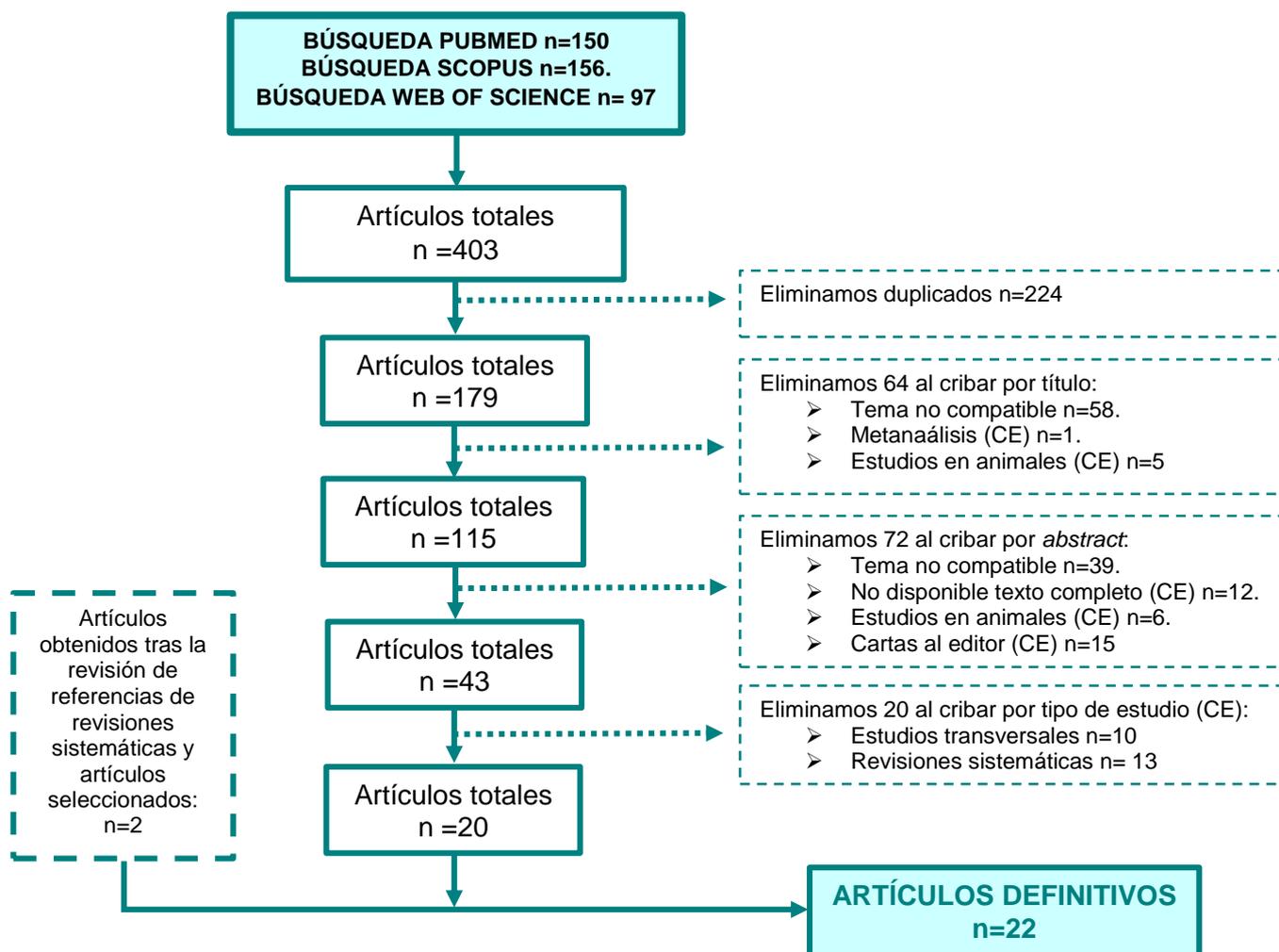


Figura 1. Diagrama de búsqueda bibliográfica.

3.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS.

De los 22 artículos incluidos en la revisión sistemática, 19 son estudios analíticos observacionales de cohortes prospectivos y 3 estudios analíticos observacionales de casos y controles. La totalidad de ellos se realizaron entre los años 2020 y 2021, siendo 8 elaborados en Europa (1 en Polonia, 2 en España, 2 en Holanda, 2 en Portugal, 1 en Italia) 5 en Asia (2 en Singapur y 3 en Israel) y 9 en América (EEUU). Otros aspectos de los artículos, se encuentran en la Tabla de extracción de datos de los artículos (ANEXO I). Además, todos los estudios presentaban un bajo riesgo de sesgos evaluado mediante la escala *NewCastle-Otawa* (Ver ANEXO II).

La totalidad de participantes teniendo en cuenta todos los estudios ha sido de 18853 mujeres, y las variables evaluadas en la gran mayoría de los estudios son títulos de anticuerpos producidos mediante la vacunación en suero y leche materna y síntomas en la mujer lactante y el niño/a lactante como consecuencia de la vacunación. En todos ellos, a las pacientes se les administraron vacunas compuestas mediante ARNm, Pfizer y Moderna.

3.3. SÍNTESIS DE RESULTADOS.

A continuación, se exponen los resultados del análisis de los factores estudiados.

3.3.1. ACTIVIDAD INMUNOLÓGICA DETECTADA EN EL SUERO MATERNO Y LA LECHE MATERNA A CONSECUENCIA DE LA VACUNA.

Tablas 7 y 8. Actividad inmunológica detectada en suero materno y leche materna tras la vacunación.

ANTICUERPOS EN SUERO MATERNO					
TIPO DE Ig	DÍAS TRAS LA PRIMERA DOSIS				REFERENCIAS
	15	22+/-2	29+/-3	43+/-3	
IgA	+++	++	+++	+	(22) (28) (32) (39) (40)
IgG	+	++	+++	+++	

ANTICUERPOS EN LECHE MATERNA					
TIPO DE Ig	DÍAS TRAS LA PRIMERA DOSIS				REFERENCIAS
	15	22+/-2	29+/-3	43+/-3	
IgA	++	+	++	+	(22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (37) (38) (39) (40)
IgG	+	+	++	+++	

En el estudio de Jakuszko et al. (22) se verificó que ninguna de las muestras de suero presentaba positividad para IgM, relacionada con haber sufrido recientemente la infección, excluyendo a las pacientes que habían sido positivas en SARS-CoV-2. Con ello, se demostró que la presencia de IgA e IgG era secundaria a la vacunación y no a la infección. La máxima concentración de ambas inmunoglobulinas en suero y leche materna fue captada el día 7 +/- 3 tras la segunda dosis (29+/-3 tras la primera), y el 21 +/-2 tras la segunda dosis (43+/-4 tras la primera dosis) se vio que los niveles de inmunoglobulinas iniciaron un descenso.

En este mismo estudio se demostró que las mujeres que en suero eran negativas para IgG, también lo eran en leche materna. Del mismo modo, si eran positivas en suero para IgG (>35.2 BAU/mL) también lo eran en leche materna, y se correlacionaban de manera positiva los niveles de suero y leche, resultado similar al obtenido en el estudio de Schwart et al.(23), Esteve et al.(24) y Gonçalves et al. (25). La positividad de IgG en el 100% de las muestras de suero se dio el día 22 +/- 2 tras la primera dosis. Este mismo día se observaron niveles de IgG positivos en leche materna en el 50% de las muestras, y el día 7 +/- 3 tras la 2ª dosis (29+/-3 tras la primera) en la totalidad de ellas.

En cuanto a la IgA, existe una correlación entre los niveles en suero y los de leche materna más fuerte que la existente entre los niveles de IgG de ambas sustancias.

Según defiende el estudio de Baird et al. (26), previo a la vacunación la leche materna no contenía inmunoglobulinas contra el SARS-CoV-2. Los títulos de anticuerpos ascendieron el séptimo días tras la primera dosis, habiendo disminuido los días previos a la segunda dosis, y volviendo a ascender hasta alcanzar una concentración elevada el undécimo día tras la segunda dosis (IgA,

e IgG, anti-Spike y anti-RBD). No se demostraron diferencias respecto al tipo de vacuna empleada. Tales resultados se obtuvieron tambi3n en el estudio de Guida et al (27) y en el estudio de Rosenberg et al. (28).

Los estudios de Perl et al. (29), Valcarce et al. (30) y Juncker et al. (31) describieron el curso evolutivo de las inmunoglobulinas en leche materna hasta siete semanas despu3s de la vacunaci3n.

En ambos estudios, las IgA aumentaron r3pidamente a las 2 semanas de la vacunaci3n (61.8% de las muestras fueron positivas). Posteriormente, siguieron aumentando hasta la semana cuatro en la que el 85-86,1% de las muestras fueron positivas. En la semana seis ya se percibi3 una disminuci3n de los t3tulos de anticuerpos y las muestras positivas fueron solo un 65.7% del total.

En el caso de las IgG, permanecieron bajas durante las primeras tres semanas con un aumento en la semana cuatro tras la primera dosis, en la que un 91.7% de las muestras fueron positivas, aumentando hasta un 97% en las semanas cinco y seis. Adem3s, Valcarce et al. (30) describieron una correlaci3n positiva entre los niveles de IgG tras la vacunaci3n entre plasma y leche y una respuesta de anticuerpos similar en ambos tipos de vacuna.

De manera similar al estudio de Perl et al., Juncker et al. (31) defini3 que el ascenso de los niveles de anticuerpos tras la segunda dosis fue m3s r3pido que tras la primera. En una semana aument3 2.3 veces el nivel anterior a la segunda dosis y el nivel m3s alto alcanzado fue 1.3 veces m3s alto respecto al logrado con la primera dosis. Tras la primera semana se inici3 un descenso de los niveles de anticuerpos que lleg3 a ser del 33% al final del seguimiento (17 d3as tras la segunda dosis), permaneciendo los niveles de IgA en este punto 2.4 veces superiores a los previos a la vacuna.

Sobre los niveles de IgG en suero, el estudio describi3 un aumento gradual y sin descenso, con una variabilidad entre las muestras de leche materna de las participantes mucho menor a la observada con las IgA (casi dos veces menor ($p < 0.001$)). Tras la segunda dosis se vio un aumento de 1.4 veces el existente tras la primera dosis y el aumento total durante el periodo de estudio fue de 5.8 veces el previo a la vacunaci3n.

Ramírez et al. (32) analizó muestras de suero y leche obtenidas en el día 14 +/- 0,7 tras la segunda dosis de la vacuna. En todas las muestras de leche materna se detectaron niveles positivos de IgG anti-RBD y anti-S1 menores que los de suero pero mayores que los de la leche materna del grupo control sin vacunar. Se demostró, así como en otros estudios comentados anteriormente, una correlación positiva entre los niveles en suero de IgG con los niveles en leche materna, siendo ésta estadísticamente significativa. Tanto Ramírez et al. (32) como Low et al. (33), demostraron que la vacuna indujo una respuesta específica mediante la producción de anticuerpos IgA, detectándose en el 89% de las muestras de leche materna y existiendo una fuerte correlación positiva, estadísticamente significativa, con los niveles de IgG en las mismas muestras. Además, las concentraciones de anticuerpos también fueron más altas respecto a las de mujeres convalecientes de la infección en la misma toma de muestra.

Respecto a la IgG en leche materna, en el estudio de Low et al. (33) se encontraron anti-Spike y anti-RBD una semana tras la segunda dosis. Entre cuatro y seis semanas tras la segunda dosis se detectaron niveles que permanecían elevados.

Este estudio concluye que existe una dominancia de ambos anticuerpos en leche materna. Las IgA dominan al principio del periodo post-vacunal y su duración es menor decreciendo por causas de su naturaleza molecular. En cambio, la respuesta de IgG es más duradera y mantenida, y es por ello que domina pasadas unas cuatro-seis semanas tras la vacunación. Estos resultados respecto a la dominancia de las inmunoglobulinas en leche materna también fueron obtenidos en el estudio de Kelly et al. (34).

En cuanto a la detección de ARNm en leche materna, en el estudio de Low et al. (33) solo se detectó una mínima transferencia en la primera semana tras la infusión de la vacuna. La concentración más alta fue de 2ng/ml, menos del 1% de lo empleado para la vacuna que se podría transferir en 100 ml de leche al bebé.

En el estudio de Gonçalves et al. (25) se llegó a la conclusión de que las mujeres que amamantan tienen más células B memoria y más IgG anti-RBD circulante que los controles. Los niveles de estas células se correlacionan con los niveles

de IgG. En cuanto a las células T, se detectaron en leche materna en 12/23 donantes tras la primera dosis y en 23/23 tras la segunda. Además, se comprobó que no había correlación entre los niveles de células B (plasmoblastos y memoria) y los de células T.

Según describen Demers-Mathieu et al. (35) en su estudio se detectó la presencia de anticuerpos S1-S2 en leche materna (IgG 58,5% e IgA 97,6%) y la presencia de inmunoglobulinas reactivas a la nucleocápside del SARS-CoV-2 (IgG 46,2% e IgA 56,4%). Ambos niveles de IgG fueron comparables, mientras que de las IgA fueron mayores los anticuerpos anti-S1 y anti-S2 ($p < 0,001$).

Golan et al. (36), en su estudio determinaron los siguientes resultados. En sangre materna, tras la primera dosis aumentaron los anticuerpos IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 e manera significativa. Los niveles de IgA no fueron significativamente más altos tras la segunda dosis pero los de IgG, al contrario, aumentaron tras la segunda ($p < 0,0001$). En el caso de la leche materna, tras la primera dosis aumentaron IgA anti RBD. Las IgG anti-RBD en la leche aumentaron después de la primera dosis de la vacuna, incrementando más sus niveles tras la segunda dosis, sin diferencias según el tipo de vacuna.

Por otro lado, en este estudio (36) se detectaron en leche humana proteínas pegiladas procedentes de la composición de la vacuna. Tras analizar la concentración previa a la vacunación y compararlas se vio que estas no diferían entre sí.

En cuanto a los análisis elaborados en el estudio de Golan et al., (36) se demostró que los niveles de IgG en sangre y en leche no se correlacionaron tras la primera dosis pero sí tras la segunda.

En el estudio de Juncker et al. (37), al analizar la leche materna tras la vacuna se describió un primer pico de IgA a las dos semanas de la primera dosis y un segundo pico a la semana de la segunda dosis. Las IgA se encontraron presentes en el 73% de las pacientes tras la primera dosis y en el 96% tras la segunda dosis. Al final del estudio, 70 días tras la primera dosis, siete mujeres permanecían positivas para IgA en leche materna (25 % de las mujeres estudiadas).

Rosenberg et al. (28), tambi3n demostraron una respuesta de IgG e IgA r3pida y sincr3nica en suero y leche, con un aumento significativo el d3a catorce tras la primera dosis. Los t3tulos fueron mayores en las personas vacunadas que en las del grupo control.

Un estudio elaborado por Atyeo et al. (38) describi3 altos niveles de anticuerpos activadores de las c3lulas NK y anti-receptor Fc (FcR) elevados en suero tras la segunda dosis de la vacuna, con un grado de elevaci3n en mujeres lactantes mayor que en la poblaci3n general. En la leche materna, la primera dosis y en especial la segunda dosis dieron como resultado una transferencia de anticuerpos, siendo la m3s transferida la IgA en ambas dosis. De los anticuerpos anti-FcR, se vio una transferencia s3lida de todos los anticuerpos que se unen a FcR a la leche materna tras la segunda dosis, mientras que la transmisi3n de los anticuerpos activadores de c3lulas NK fue a niveles bajos. El estudio concluy3 que la gl3ndula mamaria funcionar3a como un filtro que impide el paso de anticuerpos altamente inflamatorios.

Gray et al. (39), describieron un aumento entre la primera y segunda dosis de todos los anticuerpos en suero. La respuesta de IgA fue s3lida tras la primera dosis, pero deficiente tras la segunda, a diferencia de la IgG que aument3 considerablemente a partir de la segunda dosis. En la leche materna, tras la segunda dosis se percibi3 un aumento significativo de IgG1anti-RBD, pero no hubo un aumento significativo de IgA. La reactogenicidad despu3s de la segunda dosis de la vacuna se correlacion3 de manera significativa y positiva con los t3tulos de anticuerpos tanto en el suero materno como en la leche materna.

El estudio de Charepe et al. (40) obtuvo resultados similares a otros estudios, en los que las mujeres han mostrado inmunidad despu3s de la vacunaci3n con anticuerpos s3ricos positivos despu3s de la segunda dosis, tras la que la dominancia fue de IgG y las IgA empezaron a disminuir. En la leche materna, tras la primera dosis se vio una dominancia de IgA que decreci3 tras la segunda dosis, curso inverso al seguido por las IgG. En cambio, no se detect3 la presencia de IgM.

3.3.2. COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE ENTRE COHORTE DE MUJERES VACUNADAS Y COHORTE DE MUJERES CONVALECIENTES DE LA INFECCIÓN.

Tabla 9. Comparación de la respuesta inmune entre la cohorte de mujeres vacunadas y la cohorte de mujeres convalcientes de la infección.

	POSTVACUNACIÓN	POSTINFECCIÓN	POSTVACUNACIÓN + POSTINFECCIÓN
Títulos en suero más elevados en...	(41) (42)	-	(37)
Títulos en leche materna más elevados en...	-	(41)	(37)
Dominancia de IgA en leche materna en...	(26)	-	-
Dominancia de IgG en leche materna en...	-	(26)	-

Collier et al. (41), comparando los títulos de anticuerpos en suero post-vacunación y suero post-infección describieron títulos mayores tras la vacunación. En la leche materna, los títulos de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 fueron mayores en muestras post-infección.

En el estudio de Juncker et al. (37), al comparar los niveles de IgA en leche materna, entre las dos cohortes (post-vacunación y post-infección), se vio que los títulos de anticuerpos fueron más variables en las muestras de mujeres infectadas, sin embargo la diferencia de anticuerpos no fue estadísticamente significativa. El estudio también demostró una respuesta más alta y acelerada a la vacunación en mujeres que habían padecido previamente la infección.

Low et al. (42), describieron que los niveles de IgG en suero materno fueron más elevados en el grupo de mujeres vacunadas respecto a los niveles del grupo convalciente de la enfermedad.

En el estudio de Baird et al. (26), se vio una dominancia de IgG sobre IgA en la leche materna de madres lactantes inmunizadas con la vacunación, al contrario de lo ocurrido en madres inmunizadas por haber pasado la infección.

3.3.3. COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE PRODUCIDA POR LAS DOS VACUNAS BASADAS EN ARNM EMPLEADAS EN MUJERES LACTANTES.

Tabla 10. Comparación de la respuesta inmune producida por las dos vacunas basadas en ARNm empleadas en mujeres lactantes.

	COMPARACIÓN MODERNA Y PFIZER	
	Moderna = Pfizer	Moderna > Pfizer
Efectos tras la 1ª dosis	(38)	-
Efectos tras la 2ª dosis	(39)	(38)
Transferencia de inmunidad mediante leche materna	(39)	(38)

En cuanto a la comparativa entre las dos vacunas elaboradas con ARNm (Pfizer y Moderna) realizada en el estudio de Atyeo et al. (38) se vio que ambas producían efectos similares tras la primera dosis. Tras la segunda dosis, los efectos se diferencian. Moderna otorga más anticuerpos activadores de neutrófilos, niveles más altos de IgA, IgG y mayores niveles de anticuerpos activadores de células NK. Además, Moderna potencia una respuesta inmune humoral con una sólida y potente coordinación funcional. En cambio, con Pfizer la respuesta humoral fue más amplia pero más difusa. Estas diferencias séricas se tradujeron en diferencias en la transferencia de anticuerpos del suero a la leche materna, con una mejor transferencia de los anticuerpos de unión al FcR y los anticuerpos activadores de neutrófilos a la leche materna, en madres lactantes inmunizadas con Moderna.

El estudio de Gray et al. (39), describió una respuesta de IgA específica más alta en la cohorte de vacunados con Moderna que en la de Pfizer. Pero concluyó que las vacunas de COVID-19 basadas en ARNm dieron resultados inmunes humorales comparables entre ellas, y que las respuestas en mujeres embarazadas y lactantes comparadas con las observadas en mujeres no embarazadas fueron similares.

3.3.4. PODER DE LA INMUNIDAD TRANSMITIDA AL NIÑO/A LACTANTE MEDIANTE LA LECHE MATERNA.

Tabla 11. Poder de la inmunidad transmitida al niño/a lactante mediante la leche materna.

NEUTRALIZACIÓN EN PLASMA	NEUTRALIZACIÓN EN LECHE MATERNA	AUSENCIA ANTICUERPOS EN SANGRE DEL BEBÉ
(25)	(23) (25)	(23) (36)

En el estudio de Schwart et al. (23) describieron que un 38% de las muestras de leche fueron capaces de neutralizar la infectividad del COVID-19. En un 60% de los niños y niñas lactantes se detectó IgG recubriendo sus mucosas del tracto digestivo superior, sin detectar anticuerpos en sus muestras de suero.

Según el estudio de Gonçaves et al. (25) todo el plasma materno fue neutralizante y comparable con una cohorte de mujeres de la misma edad, solo una muestra de leche fue neutralizante débil, y el resto de ellas no neutralizantes.

En el estudio de Golan et al. (36) no se detectaron anticuerpos en la sangre de lactantes nacidos de madres que fueron vacunadas después del parto y ninguna muestra contenía IgA en sangre durante el seguimiento. Se demostró que no se transfiere la inmunidad de la leche materna a la sangre del lactante. En cambio, los bebés nacidos de madres que recibieron ambas dosis de la vacuna durante el embarazo tenían niveles detectables de IgG anti-SARS-CoV-2 en plasma.

Gonçaves et al. (25) investigaron acerca del poder de neutralización de la leche materna. Todas las muestras de leche materna analizadas exhibieron actividad de inhibición y los niveles de inhibición fueron más altos en las pacientes que habían recibido la vacuna, respecto al grupo control.

3.3.5. EFECTOS SECUNDARIOS, RIESGOS O ALTERACIONES DETECTADOS TRAS LA VACUNACIÓN EN MUJERES LACTANTES Y NIÑOS/AS LACTANTES.

Tabla 12. Efectos secundarios, riesgos o alteraciones detectados tras la vacunación en mujeres lactantes y niños/as lactantes.

SÍNTOMAS TRAS 1ª DOSIS	AUSENTES	-
	LEVES	(22) (29) (43) (44)
	GRAVES	-
SÍNTOMAS TRAS 2ª DOSIS	AUSENTES	-
	LEVES	(22) (29) (36) (37) (41) (43) (44)
	GRAVES	-
LACTANCIA AFECTADA POR LA VACUNA	POCO FRECUENTE	(43)
	MUY FRECUENTE	-
SÍNTOMAS EN LOS BEBES LACTANTES	AUSENTES	-
	LEVES	(29)(36)
	GRAVES	-

En el estudio de Kachikis et al. (43), tras la primera dosis 17005 mujeres (lactantes, embarazadas y no embarazadas-no lactantes) refirieron algún efecto secundario, principalmente dolor en el lugar de la inyección y fatiga. Tras la segunda dosis aumentó la frecuencia de efectos secundarios demostrándose también en el estudio de Jakuszko et al. (22).

Siguiendo con los resultados del estudio de Kachikis et al. (43), en el grupo de mujeres lactantes refirieron interrupción de la lactancia tras la primera dosis 155 (2.3%) de las 6815 y tras la segunda dosis 130 (2.2%) de 6056. Además, sufrieron una disminución de la producción de leche, por menos de 24 horas, 399 mujeres (5.0%) tras la primera dosis y 434 mujeres (7.2%) tras la segunda dosis.

Según describieron las pacientes estudiadas por Perl et al. (29) ninguna de las mujeres refirió efectos secundarios de gravedad. De las 84 mujeres, un total de 47 (55.9%) refirieron síntomas tras la primera vacuna y 52 (61.9%) tras la segunda, siendo el síntoma más frecuente el dolor local en el lugar de la inoculación. Paralelamente, se indagó sobre sintomatología en el bebé lactante tras la vacunación materna. Fueron un total de 4 bebés lactantes los que

manifestaron fiebre durante el periodo de estudio. Además, todos tuvieron algún síntoma del tracto respiratorio superior (congestión y tos) que resolvieron sin tratamiento excepto un recién nacido que requirió de antibioterapia.

El estudio de Collier et al. (41) describió únicamente fiebre tras la segunda dosis en 7 de las 103 mujeres estudiadas.

Según Golan et al. (36) y Juncker et al. (37), los síntomas post vacunación fueron mayores tras la segunda dosis. Al comparar las vacunas Pfizer y Moderna se demostró menos dolor en el lugar de la inyección con Pfizer ($p=0.02$). En cuanto a la afectación sobre la lactancia, dos madres reportaron disminución en la producción de leche 24-72 horas tras las dosis. Los síntomas en lactantes fueron referidos por un 12% de las madres tras la primera dosis (dermatitis, cansancio, diarrea, alteración del sueño) a diferencia del 0% que los refirieron tras la 2^o dosis. Pero ante todo ello, no hubo efectos adversos graves ni en madres ni en bebés lactantes, siendo todos los síntomas leves y de una duración máxima de 72 h.

El estudio de Low et al. (44), investigo acerca de los efectos secundarios de la vacunación en mujeres lactantes y concluyó que la incidencia de sintomatología post-vacunación fue similar a la incidencia en la población general. No hubo eventos graves, como anafilaxia, en las mujeres y tampoco se informaron de efectos adversos en los bebés.

3.4. DISCUSIÓN GENERAL.

El conocimiento existente acerca de la vacunación contra el COVID-19 en mujeres que optan por la LM al alimentar a sus hijos e hijas defiende la existencia de beneficios inmunológicos en la población de mujeres lactantes, sin riesgos o efectos secundarios graves detectados tanto en madres lactantes, como en niños y niñas lactados.

Desde marzo de 2020, momento en el que la OMS declaró de forma oficial la pandemia, se empezó a plantear el desarrollo de vacunas contra el virus como método preventivo. En tan solo unos meses, varios laboratorios habían desarrollado vacunas que, tras la aprobación de los comités y entidades

pertinentes, se empezaron a administrar a la población. Fue entonces cuando dada la rapidez del proceso y la falta de estudios en grupos poblacionales concretos, se planteó la duda acerca de vacunar o no a estas personas. En nuestro caso, las mujeres lactantes inicialmente no fueron candidatas a la vacunación pero finalmente, basándose en riesgos teóricos y opiniones de expertos, se optó por ofrecerles la posibilidad de la vacunación.

Dentro de las vacunas contra el COVID-19, basándonos en los mecanismos para la obtención de inmunidad que emplean, existen dos grupos: vacunas de ADN y vacunas de ARNm. Teniendo en cuenta los beneficios y riesgos de cada una, se decidió emplear en mujeres lactantes, las elaboradas mediante ARNm, en concreto Pfizer o Moderna. El motivo es que son más inocuas que las elaboradas con ADN, produciendo mínimos efectos adversos y una producción mayor de anticuerpos detectados en leche materna. Además, no se ha detectado ARNm ni otros componentes de la vacuna en la leche materna.

Más concretamente, las dos vacunas de ARNm han producido tras las dos dosis algunos síntomas secundarios en las mujeres lactantes, siendo principalmente leves y en similares proporciones a los de la población general. Por otro lado, las vacunas han afectado en poca frecuencia al desarrollo de la lactancia y los bebés han manifestado alguna sintomatología en muy pocos casos. En cuanto a la respuesta inmune producida por ambas vacunas de ARNm, inicialmente han proporcionado una respuesta inmune similar aunque tras la segunda dosis la respuesta producida por Moderna ha sido mayor, posiblemente por estar compuesta con mayor inmunógeno que Pfizer.

Tal y como quedó reflejado en la introducción de este trabajo, la proteína S del COVID-19 ha significado un objetivo crucial en la elaboración de la vacuna. Es por ello, que la gran mayoría de los anticuerpos formados como consecuencia a la vacuna, actúan contra el dominio RBD de la proteína S de unión del Covid-19 a la membrana celular humana.

Con el fin de demostrar la calidad inmunológica obtenida tras la vacunación, en los estudios incluidos en la revisión se realizó un seguimiento y análisis tanto de suero como de leche maternos. Por un lado, se analizaron los anticuerpos detectados en sangre materna. Las IgA, anticuerpos de más rápida aparición,

alcanzan un pico sobre el día 15 tras la primera dosis, un descenso progresivo y un ascenso como consecuencia de la segunda dosis. Las IgG tardan más en aparecer y ascienden hasta alcanzar un nivel más alto tras la segunda dosis, permaneciendo durante algunos meses y siendo responsable de una inmunidad más duradera. Por otro lado, al analizar los niveles de anticuerpos en leche materna, se demuestra que son un reflejo de sus niveles en sangre. En leche materna se han detectado niveles de IgG e IgA que oscilan paralelos a los de la sangre, correlacionándose de manera positiva.

Una vez demostrada la existencia de inmunidad (IgA e IgG) en la leche materna, se analizó el poder de neutralización de la inmunidad transmitida al bebé lactante. En los diferentes estudios se ha detectado en un porcentaje variable de neutralización. Los anticuerpos transmitidos pueden permanecer recubriendo las mucosas del tracto digestivo y respiratorio superior durante un periodo de tiempo limitado de pocos días. Durante su presencia en la mucosa del lactante es posible la neutralización del COVID-19 que alcance la zona mediante transmisión respiratoria, pero no se ha detectado inmunidad en sangre del lactante. Es por ello, que la inmunidad transmitida al lactante es considerada una inmunidad superficial a nivel de las mucosas, que no alcanza el torrente sanguíneo y por ello no perdura en el tiempo de manera considerable.

Pero como en muchas otras enfermedades infecciosas, además de obtener una inmunidad preventiva mediante la vacunación, también se puede generar inmunidad tras haber sufrido la infección. Comparando los niveles de anticuerpos en muestra de suero materno de mujeres que han padecido la infección y mujeres previamente vacunadas, se afirma que tras la vacunación hay títulos en suero más elevados (respecto al suero de mujeres que han sufrido la infección). Cabe la posibilidad de que la rotura muscular al inocular la vacuna desencadene una mayor respuesta inmune que la producida por la infección. En cuanto a la comparación de muestras de leche materna, en las mujeres vacunadas existe una dominancia de IgG, al contrario que en las muestras analizadas tras sufrir la infección, en las que se detectan títulos más elevados de anticuerpos y un dominio de IgA.

3.5. LIMITACIONES.

En cuanto a las limitaciones de este trabajo, me gustaría destacar la ausencia de ensayos clínicos en la revisión sistemática, puesto que no se han encontrado aquellos que traten sobre el tema relacionado. Solo se han podido incluir estudios de cohortes y casos clínicos.

Por otro lado, es inevitable reconocer como una limitación el tiempo de búsqueda de estudios, que en este caso tuvo como límite final el 31 de enero de 2022. Conociendo que los tiempos de publicación de artículos, desde la fecha que se finalizaron hasta que ven la luz pueden dilatarse hasta unos meses y no se han podido incluir publicaciones finalizadas desde el periodo comprendido entre unos meses previos a enero de 2022 y el día de hoy.

4. CONCLUSIONES.

A continuaci3n, se presentan las conclusiones obtenidas tras la elaboraci3n y análisis del trabajo:

- Dada la evidencia encontrada, existe la posibilidad de vacunar contra el COVID-19 a las madres lactantes empleando para ello vacunas elaboradas con ARNm, puesto que han demostrado una mayor inocuidad que las elaboradas con ADN.
- La vacunaci3n contra el COVID-19 mediante vacunas ARNm permite la obtenci3n de una inmunidad presente en suero materno, con m3nimos efectos secundarios similares a los de la poblaci3n general y sin afectar al desarrollo de la LM.
- Los principales anticuerpos detectados son IgA e IgG que actúan principalmente sobre el dominio RBD de la prote3na S de la envoltura del COVID-19.
- Los niveles de IgA en suero alcanzan un pico precoz, a los 15 d3as tras la primera dosis, con un descenso progresivo y una durabilidad menor. Los niveles de IgG alcanzan un pico m3s tard3o, pero tienen mayor durabilidad.
- Los anticuerpos en suero desarrollados como consecuencia de la vacunaci3n contra el COVID-19 alcanzan la leche materna, existiendo una correlaci3n directa entre ellos.
- La leche materna contiene anticuerpos con capacidad variable de neutralizaci3n que alcanzan la mucosa del tracto digestivo y respiratorio superior del lactante, permaneciendo sobre ella de horas a d3as.
- En muestras de suero de mujeres vacunadas contra el COVID-19 existen t3tulos de anticuerpos mayores respecto a las muestras de suero de mujeres que han sufrido la infecci3n.

- En muestras de leche materna de mujeres vacunadas contra el COVID-19 existe un dominio de IgG. En muestras leche materna de mujeres que han sufrido la infección existe un dominio de IgA, y los títulos de anticuerpos globales son mayores respecto a las muestras de mujeres vacunadas.

5. RECOMENDACIONES.

A partir de las conclusiones obtenidas de la presente revisión y teniendo en consideración las principales guías y consensos acerca del tema tratado, se formulan las siguientes propuestas y recomendaciones:

1. Se deberá promover la LM, informando a las mujeres de sus beneficios tanto para la madre como para el lactante.
2. Se debe recomendar la vacunación contra el COVID-19 en mujeres lactantes.
3. Se debe vacunar a las mujeres lactantes con vacunas elaboradas con ARNm, evitando las elaboradas con ADN.
4. No se debe interrumpir la LM por el hecho de inocular la vacuna.
5. Se debe alertar a las mujeres lactantes de posibles efectos adversos, tanto en ella como en el bebé, informando generalmente de su baja frecuencia y gravedad.
6. Se debe priorizar la vacunación contra el COVID-19 a mujeres lactantes que tengan alto riesgo de exposición o alto riesgo de complicación.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front public Heal* [Internet]. 2020 Jul 29 [cited 2022 May 21]; 8:383. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32850602/>
2. Hammad WAB, Al Beloushi M, Ahmed B, Konje JC. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-2 infection (COVID-19) in pregnancy – An overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 May 21]; 263:106–116. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34225131/>
3. Han X, Xu P, Ye Q. Analysis of COVID-19 vaccines: Types, thoughts, and application. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2021 Sep [cited 2022 May 21]; 35(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396586/>
4. Vargas Marcos F, Ruiz de Adana M, Marín Rodríguez I, Moreno Grau S. Autores. Evaluación del riesgo de la transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles. Medidas de prevención y recomendaciones [Internet]. Gobierno de España - Ministerio e Sanidad; 2020 Nov 18 [cited 2022 May 21]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Aerosoles.pdf
5. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 28 [cited 2022 May 21];382(22):2081–2090. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2008457>
6. Aggarwal A, Aggarwal R. Covid-19 Vaccines: Several technologies at work. *Natl Med J India* [Internet]. 2021 Jan-Feb [cited 2022 May 21];34(1):1–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396995/>
7. Gobierno de España. Vacunación COVID-19 Gobierno de España [Internet]. [cited 2022 May 21]. Available from: <https://www.vacunacovid.gob.es/>
8. Datadista. Evolución de la vacunación contra la COVID-19 en España [Internet]. [cited 2022 May 21]. Available from: <https://www.datadista.com/coronavirus/evolucion-de-la-vacunacion-en-espana/>
9. Reciamuc. Vista de Beneficios inmunológicos de la leche materna | [Internet]. [cited 2022 May 21]. Available from:

<https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/440/680>

10. Abad C. Efecto de los arándanos sobre el estado oxidativo de la leche en madres con mastitis [Tesis doctoral] [Internet]. Castelló de la Plana: Universitat Jaume I; 2017 Jun 30 [cited 2022 May 11]. Available from: <http://hdl.handle.net/10803/463082>
11. Doare K Le, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Feb 28 [cited 2022 May 11];9(FEB):361. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599768/>
12. Eidelman AI, Schanler RJ, Johnston M, Landers S, Noble L, et al. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2022 May 11];129(3):827–841. Available from: </pediatrics/article/129/3/e827/31785/Breastfeeding-and-the-Use-of-Human-Milk>
13. Maertens K, De Schutter S, Braeckman T, Baerts L, Van Damme P, De Meester I, et al. Breastfeeding after maternal immunisation during pregnancy: providing immunological protection to the newborn: a review. *Vaccine* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 May 11];32(16):1786–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24530929/>
14. Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E, Von Kries R, Bogdan C, Heininger U, et al. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2020 Feb 13 [cited 2022 May 11];20(1). Available from: </pmc/articles/PMC7020352/>
15. Hall S. COVID vaccines and breastfeeding: what the data say. *Nature* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 May 11];594(7864):492–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34163051/>
16. McLaurin-Jiang S, Garner CD, Krutsch K, Hale TW. Maternal and Child Symptoms following COVID-19 Vaccination among Breastfeeding Mothers. *Breastfeed Med* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 May 11];16(9):702–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171971/>
17. Sarchet P. Is it safe to breastfeed my baby after a coronavirus vaccine?. *NEW Sci* [Internet]. 2021 May 29 [cited 2022 May 11];245(3336):10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8163485/>

18. Pimentel V. My Vaccine Choice: I'm a Breastfeeding Ob-Gyn. Here's Why I Got a COVID-19 Vaccine [Internet]. USA: ACOG; 2021 Apr [cited 2022 May 11]. Available from: <https://www.acog.org/womens-health/experts-and-stories/the-latest/my-vaccine-choice-im-a-breastfeeding-ob-gyn-heres-why-i-got-a-covid-19-vaccine>
19. iHAN. Nacimiento y Lactancia materna ante la pandemia de Coronavirus COVID-19 [Internet]. 2021 Nov 7 [cited 2022 May 11]. Available from: https://www.ihan.es/wp-content/uploads/CORONAVIRUS-y-LM-RECOMENDACIONES-IHAN-v3_07112021.pdf
20. De Rose D, Guglielmo S, Dotta A, Auriti C. SARS-CoV-2 Vaccines during Pregnancy and Breastfeeding: A Systematic Review of Maternal and Neonatal Outcomes. *Viruses* [Internet]. 2022 Mar 5 [cited 2022 May 11]; 14(3):539. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35336947/>
21. Sutton D, D'Alton M, Zhang Y, Kahe K, Cepin A, Goffman D, et al. COVID-19 vaccine acceptance among pregnant, breastfeeding, and nonpregnant reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2021 Sep [cited 2022 May 11];3(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34048965/>
22. Jakuszko K, Kościelska-Kasprzak K, Żabińska M, Bartoszek D, Poznański P, Rukasz D, et al. Immune Response to Vaccination against COVID-19 in Breastfeeding Health Workers. *Vaccines* [Internet]. 2021 Jun 17 [cited 2022 May 11];9(6),663. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34204501>
23. Schwartz A, Nir O, Toussia-Cohen S, Leibovich L, Strauss T, Asraf K, et al. Presence of SARS-CoV-2 antibodies in lactating women and their infants following BNT162b2 messenger RNA vaccine. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Nov 1;225(5):577–579. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34352250/>
24. Esteve-Palau E, Gonzalez-Cuevas A, Guerrero ME, Garcia-Terol C, Alvarez MC, Casadevall D, et al. Quantification of Specific Antibodies against SARS-CoV-2 in Breast Milk of Lactating Women Vaccinated with an mRNA Vaccine. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Aug 11 [cited 2022 May 21];4(8). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85113167092&doi=10.1001%2Fjamanetworkopen.2021.20575&partnerID=40&md5=3ed02945f2d58846c7096de665cf2980>

25. Gonçalves J, Juliano AM, Charepe N, Alenquer M, Athayde D, Ferreira F, et al. Secretory IgA and T cells targeting SARS-CoV-2 spike protein are transferred to the breastmilk upon mRNA vaccination. *Cell Reports Med* [Internet]. 2021 Dec 21 [cited 2022 May 21];2(12):100468. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379121003402>
26. Baird JK, Jensen SM, Urba WJ, Fox BA, Baird JR. SARS-CoV-2 Antibodies Detected in Mother's Milk Post-Vaccination. *J Hum Lact* [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 May 21];37(3):492–498. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297643/>
27. Guida M, Terracciano D, Cennamo M, Aiello F, La Civita E, Esposito G, et al. COVID-19 Vaccine mRNA BNT162b2 Elicits Human Antibody Response in Milk of Breastfeeding Women. *Vaccines* [Internet]. 2021 Jul 13 [cited 2022 May 21];9(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34358201>
28. 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* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 May 21];12(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-26507-1>
29. Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, Asiskovich L, Youngster M, Rinott E, et al. SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk after COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2021 May 18 [cited 2022 May 21];325(19):2013–2014. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2778766>
30. Valcarce V, Stafford LSL, Neu J, Cacho N, Parker L, Mueller M, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific IgA in the Human Milk of COVID-19 Vaccinated Lactating Health Care Workers. *Breastfeed Med* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 May 21];16(12):1004–1009. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34427487/>
31. Juncker HG, Mulleners SJ, van Gils MJ, de Groot CJMM, Pajkrt D, Korosi A, et al. The Levels of SARS-CoV-2 Specific Antibodies in Human Milk Following Vaccination. *J Hum Lact* [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 May 21];37(3):477–484. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85108948942&doi=10.1177%2F08903344211027112&partnerID=40&md5=b5e71edd4c000273ea9fe04ba0dd0f38>

32. Ramirez DSR, Perez MML, Perez MC, Hernandez MIS, Pulido SM, Villacampa LP, et al. Sars-cov-2 antibodies in breast milk after vaccination. *Pediatrics* [Internet]. 2021 Nov 3 [cited 2022 May 11];148(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8595828/>
33. Low JM, Gu Y, Ng MSF, Amin Z, Le e LY, Ng YPM, et al. Codominant IgG and IgA expression with minimal vaccine mRNA in milk of BNT162b2 vaccinees. *npj Vaccines* [Internet]. 2021 Aug 19 [cited 2022 May 22];6(1):105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413319/>
34. 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. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 May 12];225(1):101. Available from: </pmc/articles/PMC8062573/>
35. Demers-Mathieu V, Dung M, Mathijssen GB, Sela DA, Seppo A, Jarvinen KM, et al. Difference in levels of SARS-CoV-2 S1 and S2 subunits- and nucleocapsid protein-reactive SIgM/IgM, IgG and SIgA/IgA antibodies in human milk. *J Perinatol* [Internet]. 2021 Apr [cited 2022 May 22];41(4):850–859. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32873904/>
36. Golan Y, Prael 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* [Internet]. 2021 Nov 3 [cited 2022 May 22];12:777103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34804068/>
37. Juncker HG, Mulleners SJ, van Gils MJ, Bijl TPL, de Groot CJM, Pajkrt D, et al. Comparison of sars-cov-2-specific antibodies in human milk after mrna-based covid-19 vaccination and infection. *Vaccines* [Internet]. 2021 Jun 27 [cited 2022 May 22];9(12). Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/08903344211027112>
38. Atyeo C, DeRiso EA, Davis C, Bordt EA, DeGuzman RM, Shook LL, et al. COVID-19 mRNA vaccines drive differential Fc-functional profiles in pregnant, lactating, and non-pregnant women. *bioRxiv Prepr Serv Biol* [Internet]. 2021 Apr 5 [cited 2022 May 22]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851165/>

39. Gray KJKJ, Bordt EAEA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 May 22];225(3):303.e1-303.e17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33775692/>
40. 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* [Internet]. 2021 Sep 17 [cited 2022 May 22];21(1):632. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34535094/>
41. Collier A-RY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2021 Jun 15 [cited 2022 May 22];325(23):2370–2380. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33983379/>
42. Low JM, Gu Y, Ng MSF, Amin Z, Lee LY, Ng YPM, et al. Codominant IgG and IgA expression with minimal vaccine mRNA in milk of BNT162b2 vaccinees. *NPJ vaccines* [Internet]. 2021 Aug 19 [cited 2022 May 22];6(1):105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34413319>
43. Kachikis A, Englund JA, Singleton M, Covelli I, Drake AL, Eckert LO. Short-term Reactions among Pregnant and Lactating Individuals in the First Wave of the COVID-19 Vaccine Rollout. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Aug 2 [cited 2022 May 22];4(8):e2121310. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34402893/>
44. Low JM, Lee LY, Ng YPM, Zhong Y, Amin Z. Breastfeeding Mother and Child Clinical Outcomes After COVID-19 Vaccination. *J Hum Lact* [Internet]. 2021 Feb [cited 2022 May 22];38(1):37-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34713745/>

ANEXO I: TABLA DE EXTRACCIÓN DE DATOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Nº	TÍTULO	AUTOR FECHA PAÍS	SESGOS	METODOLOGÍA			RESULTADOS Y CONCLUSIONES
				DISEÑO, MUESTRA Y OBJETIVO	VARIABLES A ESTUDIO	MEDICIÓN DE LA INTERVENCIÓN	
1	SARS-CoV-2 Antibodies Detected in Mother's Milk Post-Vaccination	Jill K. Baird EEUU 2021	8/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>7</p> <p>Determinar si hay inmunoglobulinas específicas en la leche de madres vacunadas, los tipos y el curso evolutivo de estas.</p>	<p>Igs específicas contra SARS-COV-2 tras vacunación con Pfizer o Moderna</p> <p>Curso en el tiempo de la presencia de las inmunoglobulinas</p>	<p>Detección de concentración de Igs en leche materna mediante ELISA</p> <p>Mediciones: antes de 1ª dosis, antes de 2ª dosis y 1,4,7 y 11 días tras 1ª y 2ª dosis.</p>	<p>No se detectan Igs en LM previa a la vacunación.</p> <p>Día 11 tras la 2ª dosis: niveles de IgG e IgA antiSpike elevados ($p=.0161$, $p=.0401$ respectivamente). Niveles de Ig anti-RBD IgG e IgA elevados ($p=.0160$, $p=.0325$). Niveles de IgG dobles que los de IgA. No se perciben diferencias respecto al tipo de vacuna.</p> <p>Títulos de anticuerpos ascienden tras el 7º día tras la primera dosis, son menores en el día previo a la segunda dosis y vuelven a ascender tras esta.</p> <p>En solo una participante fueron evaluados y se detectan títulos elevados tras 80 días tras la vacunación.</p> <p>Tras la pasteurización las Igs antiSpike e IgA antiRBD disminuyen (6.3%, 6.67%, 0.68%), al contrario que las IgG antiRBD que aumentan (3.22%).</p> <p>Existe un dominio de las IgG respecto a las IgA en las madres vacunadas, al contrario que lo ocurrido en madres infectadas por el virus.</p> <p>Madres lactantes vacunadas producen anticuerpos que pueden transmitirse al lactante y lograr protección.</p>
2	Short-term Reactions among Pregnant and Lactating Individuals in the First Wave of the COVID-19 Vaccine Rollout	Alisa Kachikis EEUU 2021	8/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>17525 (7809 embarazadas, 6815 lactantes, 2901 no embarazadas-no lactantes.</p> <p>Investigar las experiencias de mujeres embarazadas o lactantes tras recibir la vacuna contra la COVID-19</p>	<p>Sintomatología como consecuencia de la inoculación de la Vacuna contra la COVID-19</p>	<p>Medición mediante un cuestionario. Estado obstétrico (embarazo, lactancia o ninguno de ambos), raza, etnia, percepción de la vacunación, reacciones tras la vacuna,</p>	<p>Se analizan los resultados de 17525 mujeres (7809 embarazadas, 6815 lactantes, 2901 ninguno de los anteriores pero en búsqueda de embarazo). La mayoría recibieron vacunas del tipo Pfizer o Moderna.</p> <p>Tras la primera dosis, 17005 refirieron algún efecto secundario siendo los más frecuentes dolor en el lugar de la inyección y fatiga. Tras la segunda dosis aumentó la frecuencia de reacción secundaria a la vacuna. En el grupo de mujeres lactantes refirieron interrupción de la lactancia tras la primera dosis 155 (2.3%) de las 6815 y tras la segunda dosis 130 (2.2%) de 6056. Refirieron una disminución de la producción de leche por menos de 24 horas 399 (5.0%) tras la primera dosis y 434 (7.2%) tras la segunda dosis. Finalmente, refirieron preocupaciones sobre los niños y niñas lactantes 208 madres (3.0%) tras la primera dosis y 267 madres (4.4%) tras la segunda dosis.</p> <p>Se concluyen que la vacuna es bien aceptada y bien tolerada en la mayoría de los casos. Las reacciones a consecuencia de la vacunación en el primer día tras esta fueron similares en los tres grupos y mayores tras la segunda dosis.</p>
3	Immune response to vaccination against covid-19 in breastfeeding health workers Análisis leche y respuesta	Katarzyna Jakuszko Polonia 2021	7/9	<p>Estudio analítico observacional de Casos y controles</p> <p>60</p> <p>Determinar la respuesta inmune de la vacunación contra COVID-19 en mujeres lactantes y evaluar</p>	<p>Efectos secundarios por la vacuna, maternos y en bebés lactantes. Igs en suero y leche materna</p>	<p>Medición de la sintomatología mediante un cuestionario</p> <p>Medición de Igs en muestras de leche materna y suero mediante ELISA.</p>	<p>La muestra del estudio fueron 60 mujeres (32 lactantes vacunadas y 28 lactantes no vacunadas).</p> <p>Se observaron bastante frecuentemente efectos secundarios en mujeres lactantes especialmente tras la segunda dosis, pero estos efectos no fueron serios. En niños y niñas lactantes no se han podido demostrar efectos secundarios.</p> <p>Tras excluir de los análisis a mujeres que estuvieron expuestas al virus anteriormente, se analizaron muestras de 28 mujeres vacunadas y 16 no vacunadas.</p> <p>En mujeres que en suero eran negativas para IgG, también los eran en Leche Materna. Si eran positivas en suero para IgG ($>35.2\text{BAU/mL}$), lo eran en leche materna y se correlacionaba el nivel en suero con el de la leche. La positividad del 100% de las mujeres en suero se vio el día 22 +/- 2 tras la primera dosis. Este mismo día se observaron IgG en leche en el 50% de ellas, y el día 7+/-3 tras la 2ª dosis (29+/-3 tras la primera) se observaron en todas ellas.</p> <p>El ratio de IgA en leche materna era más alto en las positivas para IgA en suero y con una correlación más fuerte que en las IgG.</p>

				los posibles beneficios para ellas y sus hijos.			Ninguna de las muestras presentaba positividad para IgM puesto que ello indicaría haber pasado la infección recientemente. Por ello, la presencia de IgA e IgG era secundaria a la vacunación y no a la infección. La máxima concentración de ambas Igs fue captada el día 7 +/- 3 tras la segunda dosis (29+/-3 tras la primera), y el 21 +/- tras la segunda dosis (43+/-4 tras la primera dosis) se vio que los niveles de Igs estaban decreciendo. Los análisis estadísticos demostraron que la sintomatología secundaria a la vacuna no afectaron a los niveles de Igs.
4	Presence of SARS-CoV-2 antibodies in lactating women and their infants following BNT162b2 messenger RNA vaccine	Anat Schwart Israel 2021	7/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>61</p> <p>Evaluar si las inmunoglobulinas contra el SARS-CoV-2 pueden detectarse en la leche materna de aquellas mujeres que han recibido la vacuna.</p> <p>Evaluar si las inmunoglobulinas contra el SARS-CoV 2 pueden detectarse en el suero o secreciones de los niños y niñas lactantes</p>	Anticuerpos LM y suero	en Test detección anticuerpos	-Todas las muestras de leche materna fueron positivas para la presencia de IgG contra el SARS CoV-2. Además, se demostró una correlación positiva entre el título de anticuerpos en suero con el título de anticuerpos en lactancia materna. Un 38% de las muestras de leche fueron capaces de neutralizar la infectividad pro COVID-19. En un 60% de los niños y niñas lactantes se detectó IgG recubriendo sus mucosas pero no se detectaron anticuerpos en el suero de los bebés.
5	SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk after COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women	Sivan Haia Perl Israel 2021	7/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>84</p> <p>Investigar si la inmunización materna produce secreción de anticuerpos contra el SARS Cov-2 en la leche materna y evaluar efectos adversos potenciales en las mujeres vacunas y sus hijos e hijas</p>	IgG e IgA en leche materna. Efectos secundarios en mujeres (dolor, fatiga, fiebre, otros)	Se miden los efectos secundarios mediante un cuestionario y la presencia de Igs en leche mediante pruebas serológicas.	Se recogen muestras en las semanas 0, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. Las IgA aumentan rápidamente a las 2 semanas de la vacunación (61.8% de las muestras fueron positivas). Posteriormente siguieron aumentando hasta la semana 4 en la que el 86.1% fueron positivos. En la semana 6 habían disminuido las muestras positivas siendo solo un 65.7%. Las IgG permanecieron bajas durante las primeras 3 semanas con un aumento en la semana 4 en la que un 91.7% de las muestras fueron positivas, aumentando hasta un 97% en las semanas 5 y 6. Ninguna de las mujeres refirió efectos secundarios de gravedad. De las 84 mujeres, un total de 47 refirieron síntomas tras la primera vacuna y 52 tras la segunda., siendo el más frecuente el dolor de brazo. Tras la vacunación materna, fueron un total de 4 bebés lactantes los que manifestaron fiebre durante el periodo de estudio. Además, todos tuvieron algún síntoma del tracto respiratorio superior (congestión y tos) que resolvieron sin tratamiento excepto un recién nacido que requirió de antibioterapia.

6	Sars-cov-2 antibodies in breast milk after vaccination	Dolores Sabina Ramírez España 2021	7/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>122</p> <p>Demostrar la excreción de anticuerpos contra el SARS CoV-2 en la leche materna tras la vacunación y demostrarla inmunización pasiva del bebé</p>	<p>Edad de la madre, IMC, vía del parto, Factores de riesgo de COVID19 en la madre y el bebé, edad gestacional, Tipo de lactancia materna.</p> <p>Niveles de Igs (IgG, IgM, IgA) en suero materno y leche materna</p>	<p>Cuestionario de preguntas sobre datos maternos y del bebé. Medición de Igs mediante ARCHITECCT ABBOTT ASSAY (IgG e IgM en ambas muestras) ELISA (IgA en Leche Materna)</p>	<p>Las muestras del suero materno fueron obtenidas en el día 14 +/-0.7 tras la 2ª dosis de la vacuna. Se detectaron IgG anti SARS CoV2 RBD-S1 a una concentración muy superior al límite de positividad. También se detectó en un 22.5% de las muestras positividad para anti SARS-CoV-2 S1 IgM.</p> <p>En las todas las muestras de leche materna, se detectaron niveles positivos de anti SARS CoV-2 RBD S1, menores que los de suero pero mayores que los de la leche materna del grupo control.</p> <p>Se ha demostrado correlación positiva entre los niveles en suero de IgG con los niveles en LM, siendo estadísticamente significativa. Además, la correlación fue más fuerte en lactancias menores a 24 meses que en las mayores a 24 meses, pero no siendo esta diferencia estadísticamente significativa.</p> <p>También se ha encontrado IgA en el 89% de las muestras de LM existiendo una fuerte correlación positiva estadísticamente significativa con los niveles de IgG en LM.</p> <p>No hay correlación entre los niveles de Igs en LM con la edad de la madre o el IMC materno. Sí que se observaron diferencias significativas ($p < 0.001$) entre la duración del periodo de lactancia y la concentración de Igs en la leche materna, siendo esta superior en el periodo de lactancia de duración mayor a 24 meses.</p> <p>El nivel de Igs en suero materno más elevado se correspondía con mayores niveles de Igs G en leche materna en el grupo de lactancia de más de 24 meses de duración. Pero en un análisis de regresión lineal y múltiple se demostró que ambas variables fueron independientes.</p>
7	The Levels of SARS-CoV-2 Specific Antibodies in Human Milk Following Vaccination	Hannah G. Juncker Holanda 2021	7/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>26</p> <p>Determinar el efecto de la vacunación con Pfizer en los niveles de Anticuerpos IgA específicos en la leche materna</p>	<p>Enfermedades crónicas, primiparidad, Infección por SARS-CoV-2 previa, Historia de vacunación. Anticuerpos en Leche Humana</p>	<p>Características personales mediante un cuestionario.</p> <p>Niveles de anticuerpos IgA e IgG en leche y suero respectivamente mediante ELISA</p>	<p>Del total de 26 participantes se obtuvieron 366 muestras de Leche Materna y 80 de suero. A dos de las participantes se les detectaron niveles de IgA en LM previos a la vacunación, y a una participante niveles de IgG en suero sin IgA en leche materna.</p> <p>Se percibió una gran variabilidad en respuesta inmune a la vacunación. 5-7 días tras la primera dosis los niveles de IgA específicos en LM ascendieron a un 12% por día. El día 15 los niveles habían ascendido al triple respecto a la línea base. A partir de este día se inició un descenso progresivo hasta quedarse a un 50% del total alcanzado hasta 3 días tras la segunda dosis (24 tras la primera aproximadamente). Tras la segunda dosis se inicia un ascenso del nivel de anticuerpos más rápido que tras la primera. En una semana aumento 2.3 el nivel anterior a la segunda dosis y el nivel más alto alcanzado fue 1.3 veces más alto respecto al alcanzado con la segunda dosis. 7 días tras la segunda dosis se inicia un descenso de niveles que fue del 33% hasta el final del seguimiento (17 días tras la segunda dosis). Al final del seguimiento, los niveles de IgA eran 2.4 veces superiores a los previos a la vacuna.</p> <p>En el suero se detectó IgG con un aumento gradual y sin descenso con una variabilidad entre las participantes mucho menor a la observada con las IgA de la leche materna (casi 2 veces menor ($p < 0.001$)). El aumento más marcado fue 15 días tras la primera dosis, estabilizándose en la 3ª semana. Tras la 2ª dosis se vio un aumento de 1.4 veces el existente tras la 1ª dosis. El aumento total durante el periodo de estudio fue de 5.8 veces el habido</p>
8	Quantification of Specific Antibodies against SARS-CoV-2 in Breast Milk of Lactating Women Vaccinated with an mRNA Vaccine	Erika Esteve-Palau España 2021	6/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>33</p> <p>Caracterizar los niveles de anticuerpos específicos contra el SARS CoV-2 en leche materna de mujeres vacunadas con</p>	<p>Niveles de anticuerpos en sangre y LM. Test de Antígenos positivo para SARS-CoV-2</p>	<p>Análisis serológico</p>	<p>Ninguna paciente había sido previamente infectada de SARS CoV-2 ni durante el estudio. De las 33 participantes se obtienen 93 muestras de suero y de leche a los 15 días tras la 1ª dosis, a los 15 tras la 2ª dosis y a los 28 tras la 2ª dosis.</p> <p>Los resultados indicaron que la LM tras la vacunación contiene IgG específica contra el SARS CoV-2 y que tras la segunda dosis estos niveles aumentaron a medida que iban aumentando los del suero.</p>

				mRNA en el tiempo. Ver si existe correlación entre los niveles de anticuerpos en leche materna con los niveles en suero.			
9	Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women	Ai-ris Y. Collier EEUU 2021	8/9	Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo 131 Evaluar la inmunogenicidad de las vacunas de ARNm contra el SARS CoC-2 en mujeres embarazadas y lactantes.	Fiebre tras la vacuna, raza y etnia, tipo de vacuna. Anticuerpos en suero y leche materna. Respuesta de las células T en sangre periférica. Respuesta humoral y celular según las variantes	Cuestionario. ELISA Técnicas serológicas. ELISPOT	De las 103 mujeres, 16 eran lactantes. De estas se obtuvieron muestras a los 26 días tras la vacunación. De las lactantes solo 7 experimentaron fiebre tras la segunda dosis. Al analizar los anticuerpos en suero los títulos en mujeres lactantes fueron de media de 23497- la media de pseudovirus NT50 en lactantes fue más alta que en prevacunadas. Tras la vacunación se encontraron anticuerpos IgA e IgG en suero materno siendo los títulos más altos tras la vacunación que tras la infección, al contrario que los títulos en leche materna que eran más altos tras la infección. La respuesta de las células T periféricas es similar en embarazadas, lactantes y población general. La respuesta humoral y celular respecto a las variantes B.1.1.7 y B.1.351 fue evaluada mediante el título de anticuerpos y estos fueron 3.5 veces y 6 veces más bajos, respectivamente, respecto a otras variantes (USA WAI). El pico de respuesta de las células T evaluado mediante ELISPOT no fue diferente respecto a los distintos tipos de células T.
10	Codominant IgG and IgA expression with minimal vaccine mRNA in milk of BNT162b2 vaccinees.	Jia Ming Low Singapur 2021	8/9	Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo 14 Cuantificar los niveles de IgA e IgG específicos contra el SARS CoV-2 en leche materna, tras la vacunación en madres lactantes. comparando con una cohorte de convalecientes de COVID-19 Cuantificar el mRNA en leche materna tras la vacuna	Edad mujer, nacionalidad, meses del parto, enfermedad crónica, alimentación, fumadoras. Niveles de IgG e IgA en leche materna. mRNA en leche materna	Cuestionario ELISA Trizol	14 mujeres trabajadoras de la salud participaron en el estudio habiendo recibido todas las dos dosis de Pfizer. Ninguna refirió efectos adversos serio sin en ellas ni en sus bebés. Las mujeres de la cohorte de comparación fueron positivas para Covid-19 una media de 136 días antes. La vacuna indujo una respuesta específica mediante la producción de anticuerpos IgA detectándose niveles medios en la toma 4 de 824 pM de antiSpike y 282 pM de anti RBD, concentraciones mucho más altas que en muestras anteriores (p<0.001). Las concentraciones de anticuerpos también fueron más altas respecto a las de mujeres convalecientes en la toma 4. Hubo una mujer a la que no se le detectaron en ninguna toma. En la toma 5 se observó una disminución de los títulos de anticuerpos. Respecto a la IgG en leche materna, se encontraron antiSpike y anti RBD en la toma 4 con una concentración media de 392 y 188 pico M respectivamente. En la toma 5 se detectaron niveles que permanecían altos. Los niveles de IgG fueron muchos más elevados en T5 respecto a T1 y respecto a la T5 del grupo convalescente. En el grupo convalescente no se detectaron anticuerpos. Se empleó ELISA mediante la que se calculó que la concentración de IgG en T4 y T5 fue ligeramente por encima a la de IgA. Los datos encontrados se transformaron a picoM a nivel de cada mujer individual y se vio cuan dominancia de IgA específicas sobre IgG en T4, en un 57% de mujeres respecto a anti spike y 43% respecto anti RBD. En T5, los porcentajes disminuyeron al 40% y 10% respectivamente, siendo superior la IgG. Por ello existe una codominancia de ambos anticuerpos. La respuesta de IgG es más duradera y a la IgA decrece antes debido a su naturaleza. En el grupo convalescente no se detectó IgG anti RBD y solo en una muestra En cuanto a la detección a de ARNm en leche materna, solo se detectó una mínima transferencia detectada en la primera semana tras la infusión de la vacuna. La concentración más alta fue de 2ng/ml, menos del 1% de lo empleado para la vacuna que se podría transferir en 100 ml de leche al bebé. Se percibe un nivel de IgG más alto en vacunadas que en postinfecciosas. Esto se presupone que es por la rotura de músculo al inyectar la vacuna que conlleva mayor respuesta inmune al antígeno que la infección a través de las mucosas.

11	Antiesevere acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibodies induced in breast milk after Pfizer-BioNTech/BN T162b2 vaccination	Jeannie C. Kelly EEUU 2021	7/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>5</p> <p>Caracterizar los niveles de anticuerpos contra el SARS CoV-2 en leche materna de mujeres vacunadas</p>	Edad, raza, enfermedades, tratamiento, edad gestacional y edad del bebé. IgG e IgA en LM	Cuestionario. Análisis serológico	No se detectó RNA en las muestras de leche materna prevacunales. Se obtuvieron muestras postvacunación en las primeras 24 horas y en la siguiente semana. Se encontraron antispikes IgG e IgA elevados respecto a los niveles basales. IgG permaneció elevada comenzando los 20 días tras la primera dosis. Las IgA se elevaron a las dos semanas tras la primera dosis pero se sugirió un descenso tras la segunda dosis. todos los datos evaluados analíticamente con p valores significativos.
12	Secretory IgA and T cells targeting SARS-CoV-2 spike protein are transferred to the breastmilk upon mRNA vaccination	Juliana Gonçalves Portugal 2021	7/9	<p>Estudio analítico observacional de Casos y controles</p> <p>23</p> <p>Medir los efectos de las vacunas con mRNA en la respuesta inmune de la leche materna. Descubrir el efecto sobre la composición inmune de la leche y el papel inmunológico en el lactante</p>	Células T reactivas. Niveles de IgA e IgG en suero y LM Producción de ACE2.	Citometría de flujo Purificación de la leche ELISA Ensayo de neutralización	<p>23 muestras de antes de la vacunación, después de 1ª y después de 2ª. 10 días tras la 1ª dosis se encontraron anticuerpos antiSpike en todas las muestras de suero (todas tenían IgG combinadas con IgA, IgM o ambas) y en 22/23 muestras de LM (todas IgA y algunas también IgG e IgM). No hay correlación entre niveles de Ig y la edad de las pacientes. Si existe correlación entre los niveles de IgA en leche con los de suero así como de la IgA en elche con la IgG en leche. IgA se produce muy temprano por el MALT mamario.</p> <p>Efecto neutralizante: los títulos finales de IgA anti RBD en leche fueron menores en comparación con el resto de Ig en sangre. Ninguna muestra de leche fue neutralizante y solo tres de sangre lo fueron.</p> <p>Tras la 2ª dosis, aumenta la IgG en sangre y a los 10 días, se detecta en leche anti spike y anti RBD. La IgA spike se mantuvo constante en leche y sangre tras la 2ª dosis, pero se percibió un ligero aumento de la RBD en leche materna. La IgA antispikes en LM se correlaciona inversamente con IgG antispikes en suero. IgM fue pobremente inducida tras la vacunación</p> <p>Todo el plasma fue neutralizante y comparable con una cohorte de mujeres de la misma edad. Solo 1 muestra de leche fue neutralizante débil el resto no neutralizantes.</p> <p>Purificación de IgA e IgG: neutralización débil en tres fracciones de IgA. Los títulos de IgA no se vieron modificados por la vacuna.</p> <p>Células B secretoras de IgD anti RBD presentes en leche materna en solo 5/23 muestras. En sangre se detectaron tras la primera dosis de la vacuna (plasmablastos y células B memoria). Tras la 2ª dosis aumentaron (plasmablastos). Las mujeres que amamantan tienen más células B memoria y más IgG anti RBD circulante que los controles. Estas células se correlacionan con los niveles de IgG.</p> <p>Se detectaron células T en 12/23 donantes tras la 1ª dosis y en 23/23 tras la 2ª. Estas células se transmiten a la leche tras la vacunación. En suero también se detectaron células T tras la 1ª y 2ª dosis con una activación disminuida. La cifra descendió tras el refuerzo en mujeres lactantes en comparación con los controles. No había correlación entre los niveles de células B (plasmoblastos y memoria) con los de células T</p>
13	COVID-19 Vaccine mRNA BNT162b2 Elicits Human Antibody Response in Milk of	Maurizio Guida Italia 2021	7/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>10</p>	Características de las pacientes. Duración de la lactancia. Igs en sangre y leche materna	Cuestionario. ECLIA	<p>10 mujeres vacunadas con Pfizer. Muestras del día 20 (1 día antes de V2) y 28 (7 días después de T2)</p> <p>T1 (prevacunación) anticuerpos en suero en todas las muestras y solo en 2 anticuerpos en leche. Sin diferencia significativa, se vio correlación entre los niveles de antiSpike en sangre y suero.</p> <p>T2 se detectaron Ac en todas las muestras de suero y leche sin encontrar correlación entre ellas. Proporción leche/suero fue del 2%</p> <p>Aumento de título de anticuerpos séricos en T2 respecto a T1 de 137 veces.</p> <p>La mayoría de los Ac en leche y suero tras la vacuna eran IgG tras la segunda dosis</p>

	Breastfeeding Women			Demostrar la liberación de anticuerpos SARS-CoV-2 Spike (S) en muestras de leche humana obtenidas por pacientes que han sido vacunados con la vacuna mRNA BNT162b2			
14	Detection of SARS-CoV-2-Specific IgA in the Human Milk of COVID-19 Vaccinated Lactating Health Care Workers	Vivian Valcarce EEUU 2021	6/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>21</p> <p>determinar la presencia de SARS-CoV-2 IgA específico en la leche humana de mujeres lactantes después de la administración de la vacuna COVID-19</p>	<p>Demografía materna, duración de la lactancia, sexo del bebé</p> <p>Tipo de vacuna</p> <p>Cambio en la leche tras la vacuna, Alergias, medicamentos</p> <p>IgA y G en plasma y LM</p>	<p>Cuestionario</p> <p>Qualitics</p> <p>ELISA</p>	<p>3 muestras de sangre y LM: T1 (prevacunación), T2 (16-30 días después de la 1ª dosis) T3 (7-10 días tras la 2ª dosis). 7 Moderna y 14 Pfizer.</p> <p>SARS-CoV-2 IgA está presente en el plasma y se secreta en la leche humana después de la vacunación COVID-19. La IgA aumentó, de forma estadísticamente significativa, en T2 y T3 respecto a T1 de forma general. el 85% fueron positivos a IgA tras las 2 dosis (7-10 tras la 2D).</p> <p>SARS-CoV-2 IgG se secreta en la leche humana después de la vacunación COVID-19: 100% de las muestras de LM fueron positivas para IgG en T3 de forma estadísticamente significativa (0.0006 (1-2) y 0.0001(1-3)).</p> <p>IgA fue superior a IgG en leche materna.</p> <p>Muestras de plasma positivas tras la vacunación en IgG y correlación positiva entre los niveles de plasma y leche</p> <p>Respuesta de anticuerpos similar en ambos tipos de vacuna</p>
15	Difference in levels of SARS-CoV-2 S1 and S2 subunits- and nucleocapsid protein-reactive SIgM/IgM, IgG and SIgA/IgA antibodies in human milk	Veronique Demers-Mathieu EEUU 2020	9/9	<p>Estudio analítico observacional de Casos y Controles</p> <p>57</p> <p>Este estudio evaluó la presencia y los niveles de anticuerpos reactivos a las subunidades S1 y S2 (S1 + S2) del SARS-CoV-2 y la proteína de la nucleocápside en</p>	<p>Sexo bebé, Estado vaunacional, síntomas virales</p> <p>Anticuerpos en LM</p>	<p>Cuestionario</p> <p>ELISA</p>	<p>Grupo muestras recogidas en pandemia: 41 (26 vacunadas 15 no vacunadas). Grupo control 2018: 16 madres antes de la pandemia.</p> <p>Se detectó la presencia de anticuerpos S1-S2 en LM: IgM (68.3%), IgG 58,5% e IgA en el 97,6%</p> <p>Se detectó la presencia de Igs reactivas a la nucleocápside del SARS-CoV-2: IgM en el 87,2 %, IgG en 46,2% y IgA en el 56,4%. Ambos niveles e IgG fueron comparables, los de IgA fueron mayores los de S1-S2 y los de IgM fueron mayores los de la nucleocápside.</p> <p>El nivel de SARS-CoV-2 S1 + S2-reactivo IgA en la leche humana fue más alto que IgM e IgG (p < 0,001).</p> <p>El nivel de IgM reactiva a la nucleocápside del SARS-CoV-2 fue mayor que IgG (p < 0,001) y IgA (p = 0,038), mientras que SIgA/IgA fue mayor que IgG (p = 0,038)</p> <p>Comparando leche prepandemia con la pandémica: los niveles de SARS-CoV-2 S1 + S2- IgM e IgG reactiva a la nucleocápside fueron 4,3- (p = 0,013) y 2,7 veces (p = 0,041) más altos en el grupo 2020-HM en comparación al grupo 2018-HM respectivamente. Los niveles de SIgA/IgA y SIgM/IgM reactivos a S1 + S2 y la nucleocápside fueron comparables entre los grupos 2020-HM y 2018-HM.</p> <p>Anti S1-S2: correlación niveles de IgA con los de IgM e IgG. No correlación entre IgG e IgM.</p> <p>La IgG anti S1-S2 en mujeres vacunadas fue 2.9 veces mayor que en las no vacunadas. La IgG anti S1-S2 en LM de mujeres con síntomas respiratorios fue 3.5 veces mayor que en mujeres sin síntomas. No afecto la infección respiratoria a los IgM e IGA S1-S-2 ni a los anticuerpos de la nucleocápside.</p> <p>Posible infección asintomática y reacción cruzada con otros virus</p>

				la leche humana recolectada durante la pandemia de COVID-19 y 2 años antes del brote. Comparar niveles de anticuerpos entre madres vacunadas y no vacunadas; mujeres con síntomas respiratorios y mujeres sin síntomas			
16	COVID-19 mRNA Vaccination in Lactation: Assessment of Adverse Events and Vaccine Related Antibodies in Mother-Infant Dyads	Yarden Golan EEUU 2021	7/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>50</p> <p>Determinar los síntomas en la díada madre-bebé lactante y su respuesta inmunitaria a la vacunación con ARNm de COVID-19 durante la lactancia para informar las pautas de vacunación.</p>	Síntomas en la madre y el niño. Ac en sangre y leche	Cuestionario. Pylon 3D (plasma) y ELISA (leche materna).	<p>Recolección de muestras de 50 participantes (27 Pfizer y 21 Moderna):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1) hasta 1 día antes de la primera dosis (antes de la vacuna). - 2) después de la 1ª dosis y antes de la 2ª. - 3) entre 4-10 semanas después de la 2ª dosis (después de la 2ª dosis). - Muestras de leche adicionales: hasta 31 días antes de la primera dosis, 24 horas después de cada dosis y semanalmente hasta 4 semanas después de la segunda dosis. - Sangre del bebé mediante punción en el talón entre 5 y 15 semanas después de la segunda vacunación materna. <p>Dos madres dieron positivo y fueron excluidas. Un bebé presentó síntomas tras la 2ª dosis materna y otro presentó IgG e IgA positivas en plasma a pesar de que madre no había recibido la vacuna todavía.</p> <p>Síntomas post vacunación: mayores tras la segunda dosis (fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, dolor en las articulaciones, dolores musculares o corporales y fatiga o cansancio). Menos dolor en el lugar de inyección en Pfizer (p=0.02). 2 madres reportaron disminución en la producción de leche 24-72 horas tras las dosis. Síntomas en lactantes fueron referidos por u 12% de las madres tras la primera dosis (dermatitis, cansancio, diarrea, alteración del sueño) a diferencia del 0% que los refirieron tras la 2ª dosis. No hubo efectos adversos graves en madres o lactantes. Todo fueron síntomas leves de duración máxima 72 h.</p> <p>Leche humana: se detectaron en leche humana mediante ELISA proteínas pegiladas procedentes de la composición de la vacuna. La concentración tras la vacunación no difirió respecto a la de antes de la vacuna. Los IgA anti RBD en leche humana aumentaron tras la primera dosis pero no después de la segunda. En 12 personas no se detectaron en ningún momento. Las IgG anti-RBD en la leche aumentaron después de la primera dosis de la vacuna y aumentaron aún más después de la segunda dosis, sin diferencias según el tipo de vacuna. Los IgA en leche tras la 2ª dosis disminuyen a medida que aumenta la edad del lactante en el momento de la vacunación. Los niveles de IgA e IgG no se correlacionan entre ellos ni con el IMC materno. Los niveles de IgG en sangre y leche nos e correlacionaron tras la primera dosis pero sí tras la segunda.</p> <p>Sangre Materna: anticuerpos IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 en sangre materna aumentaron significativamente después de la primera dosis. Los niveles de IgM no fueron significativamente más altos tras la segunda dosis pero los de IgG, al contrario, aumentaron tras la segunda dosis (p<0.0001). No hubo diferencia entre los niveles de anticuerpos en sangre según el tipo de vacuna.</p> <p>Transmisión al bebé: se analiza sangre de 8 niños de la cohorte 4-10 semanas tras segunda dosis. No se detectaron anticuerpos en la sangre de lactantes nacidos de madres que fueron vacunadas después del parto. Los bebés nacidos de madres que recibieron ambas dosis de la vacuna durante el embarazo tenían niveles detectables de IgG anti-SARS-CoV-2 en plasma al nacer. Ninguna muestra tenía IgA en sangre durante el seguimiento. No se transfiere la inmunidad de madre al lactante en sangre, al contrario de lo que se esperaba.</p>

17	Comparison of SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Human Milk after mRNA-Based COVID-19 Vaccination and Infection	Hannah G. Juncker Holanda 2021	9/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>46</p> <p>Comparar los niveles de anticuerpos en la leche humana después de la vacunación con una vacuna basada en ARNm con los niveles de anticuerpos después de la infección por SARS-CoV-2.</p>	Edad paciente, IMC, enfermedad crónica, parto, lactancia, historial de vacunación, efectos secundarios post-vacunación	Cuestionario ELISA	<p>Para cada participante vacunada (28), se recolectaron 17 muestras de leche humana durante un período de 70 días: una muestra antes de la primera vacunación y una muestra los días 3, 5, 7, 9, 11 y 13, y la última muestra entre los días 15 y 17 después de la primera vacunación. Igualmente para la segunda dosis.</p> <p>Para las participantes con infección confirmada por PCR (18) se recopilaron muestras cada dos semanas hasta 70 días post-infección.</p> <p>Síntomas post-vacunación: los síntomas fueron más frecuentes tras la segunda dosis (57→ 81%). los más frecuentes dolor local y muscular tras la primera, y fatiga y fiebre tras la segunda.</p> <p>Síntomas infección: de las 18, 10 presentaron síntomas leves como dolor de cabeza, fatiga, pérdida de olfato y gusto, 1 asintomática y 1 ingresada en hospital. Del resto no se disponen datos.</p> <p>IgA en leche post vacunación: pico a las dos semanas de 1ª dosis, 2º pico a la semana de la 2ª dosis. Presentes en el 73% de las pacientes tras la primera dosis y en el 96% tras la segunda. Tras los 70 días de estudio, 7 permanecían positivas a IgA en leche.</p> <p>IgA post-infección: pico de IgA a los 35 días de la infección. Indetectable a los 56 días. 70 días se detectaban en un 33%</p> <p>IgA vacunación vs. Infección: diferencia de anticuerpos no fue estadísticamente significativa. Los anticuerpos fueron más variables en los infectados con niveles más variables.</p> <p>Vacunación post infección: 2 mujeres vacunadas, previamente infectadas, mostraron respuesta más alta y acelerada con anticuerpos IgA detectables durante los 70 días.</p>
18	BNT162b2 mRNA vaccine elicited antibody response in blood and milk of breastfeeding women	Michal Rosenber gFriedman Israel 2021	7/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>20</p> <p>Demostrar la rapidez de la respuesta inmune tras la vacuna con ARNm, su sincronización suero-leche materna y la capacidad de neutralización de los anticuerpos</p>	Títulos de Ac IgG e IgA en suero y leche	ELISA	<p>10 participantes y 5 muestras control</p> <p>Analizaron anticuerpos mediante ELISA los días 7 y 14 tras 1ª y 2ª dosis: respuestas fueron rápidas y sincrónicas en suero y leche para IgG e IgA. Aumento significativo en el día 14 post 1ª dosis. Títulos de vacunados más altos que los de grupo control. El máximo fue en el día 7 post 2ª y en el 14 post 2ª ya había disminuido. Los títulos en suero fueron en aumento durante el seguimiento y se estabilizaron el día 14 de la 2ª dosis. Los títulos en leche disminuyeron a partir del día 14 post 2ª dosis</p> <p>Se compararon los títulos de Ac contra el COVID con los títulos de Ac por la vacuna de Tdap del tercer trimestre de embarazo. Los títulos de anti RBD no diferían significativamente de los anticuerpos de TT</p> <p>Relación IgA-IgG: en suero dominan los IgG y la relación IgG-IgA fue mayor en suero / en leche materna dominan las IgA y la relación IgG:IgA fue en principio baja (por ser IgA más predominante) pero posteriormente aumentó por un incremento de IgG en los tiempos 7 y 14 post 2ª dosis tras alcanzar un pico en los 7 días tras ambas dosis.</p> <p>NEUTRALIZACIÓN: todas las muestras de LM exhiben actividad de inhibición y los niveles de inhibición fueron más altos que en el grupo control:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgG: 4/10 muestras del día 7 tras la 2ª dosis excedieron el 50% de inhibición. - IgA: ninguna muestra excedió actividad de inhibición del 50%. - IgA + IgG: actividad de inhibición fue en promedio 21 veces y 4 veces mayor que la actividad de cada Ig aislada.
19	COVID-19 mRNA vaccines drive differential Fc-functional profiles in	Caroline Atyeo EEUU 2021	9/9	Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo	Estado de lactancia, antecedentes de SARS-CoV2, momento de las	Cuestionario ELISA	<p>V0= primera dosis de la vacuna. V1= segunda dosis de la vacuna. V2= 2 a 5,5 semanas después de la segunda dosis de la vacuna.</p> <p>Títulos más bajos de anticuerpos en lactantes y embarazadas tras la primera dosis pero sin diferencias tras el refuerzo. El aumento tras el refuerzo fue mayor en lactantes que en embarazadas (altos niveles de IgG y células NK más activas).</p>

	pregnant, lactating, and non-pregnant women		<p>31 lactantes, 84 embarazadas y 16 no embarazadas y no lactantes</p> <p>Demostrar la transmisión de anticuerpos al lactante a través de la leche materna.</p> <p>Comparar las dos vacunas que emplean mRNA (Pfizer y Moderna)</p>	<p>dosis y tipo de vacuna.</p> <p>Anticuerpos en sangre y leche materna</p>		<p>Unión a FcR y efector Fc: primero inferiores respecto a no embarazadas pero aumentaron tras el refuerzo. Anticuerpos activadores de células NK: mujeres lactantes indujeron anticuerpos activadores de células NK significativamente más altos después del refuerzo en comparación con las mujeres embarazadas y no embarazadas. Lactantes muestran posibles deficiencias tempranas en su respuesta inmunitaria inducida por la vacuna, que se recuperan con el refuerzo en mujeres lactantes y, en menor medida, en mujeres embarazadas.</p> <p>LM: respuesta inmune en suero incrementada tras el refuerzo apunta a una maduración funcional de la respuesta inmune humoral. En la leche materna, el refuerzo dio como resultado una transferencia sólida de anticuerpos de unión a FcR y anticuerpos IgG3 altamente funcionales., ligero impacto sobre las respuestas de IgA e IgM.</p> <p>En general: la más transferida contando las dos dosis fue la IgA. De las IgG (la 2 tras la primera dosis y la 3 tras el refuerzo). Los anticuerpos FcR, se vio una transferencia sólida de todos los anticuerpos que se unen a FcR a la leche materna después del refuerzo. Los anticuerpos activadores de células NK se transfirieron a niveles bajos después del refuerzo. Con ello, se percibe la glándula mamaria como un filtro que impide el paso de anticuerpos altamente inflamatorios.</p> <p>En conclusión, de por sí el seno enriquece la leche materna de IgA e IgM que además se vieron altas tras la dosis de refuerzo, pero la vacunación fomenta el enriquecimiento con IgG funcional que será la clave de la inmunidad transmitida</p> <p>Pfizer y moderna producen efectos similares tras la primera dosis. Tras el refuerzo, los efectos se diferencian. Moderna otorga más anticuerpos activadores de neutrófilos y niveles más altos de IgA, G2 y G3, anticuerpos activadores de células NK. Moderna potencia más una coordinación funcional más enfocada en las respuesta inmune humoral, con una sólida y potente coordinación funcional (centrada en IgG1 y 3 y FcR). En cambio Pfizer la respuesta humoral fue más amplia (incluyendo altos niveles de IgG2 e IgM) pero más difusa. Estas diferencias séricas se tradujeron en diferencias en la transferencia de leche materna (Figura 4D), con transferencia mejorada de anticuerpos de unión a FcR y anticuerpos funcionales de neutrófilos a la leche materna observada en mujeres lactantes inmunizadas con Moderna. Las diferencias se plasman en la diferente transferencia de inmunidad mediante la leche materna que es mayor en las lactantes inmunizadas con moderna.</p>
20	Breastfeeding Mother and Child Clinical Outcomes After COVID-19 Vaccination	Jia Ming Low Singapore 2021	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>92 (4 abandonos=88)</p> <p>Los efectos adversos solicitados, que son exclusivos de las personas lactantes; y los efectos adversos sistémicos y locales de la vacuna de ARNm de COVID-19 en las madres y los efectos potenciales en sus bebés amamantados.</p>	<p>Efectos secundarios madre-hijo dentro de los 28 días posteriores a la segunda dosis de la vacuna: edad media madre/hijo-a, lactancia, hábitos tóxicos,</p>	Cuestionario	<p>Trabajadoras del sector sanitario vacunadas con dos dosis de Pfizer separadas por 21 días. 25% no amamantaron a sus hijos los tres días después de la vacunación por indicación de autoridades sanitarias. Efectos Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfadenopatía materna, mastitis y producción de leche humana: Cinco participantes (5,7 %) experimentaron inflamación de los ganglios linfáticos axilares o del cuello. Tres (3,4%) informaron mastitis, 1 paciente de congestión mamaria resuelta sin afectación al suministro de leche. - Ninguna informó de alteración del suministro de leche. - Efectos adversos locales, sistémicos y/o graves materno-infantiles. La mayoría informaron de síntomas locales (lo + frecuentes dolor en el lugar del pinchazo). No hubo eventos graves como anafilaxia. 5 mujeres no informaron de ningún efecto adverso. No se informaron de efectos adversos en los bebés. - La incidencia de sintomatología postvacunal fue similar a la incidencia de la población general. - Es seguro amamantar a los lactantes tras recibir vacunas con ARNm para el COVID19.

21	Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study	Kathryn J. Gray EEUU 2021	9/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo 131= 84 embarazadas, 31 lactantes y 16 no embarazadas</p> <p>Evaluar la inmunogenicidad y la reactividad de la vacunación con ARN mensajero de la enfermedad por coronavirus 2019 en mujeres embarazadas y lactantes en comparación con: controles no embarazadas e infección natural por enfermedad por coronavirus 2019 en el embarazo.</p>	Estado de lactancia, infección previa por SARS CoV-2, momento de la dosis, tipo de vacuna, efectos secundarios tras la vacuna. Cuantificación e Ac en sangre y leche (RBD, S1, S2)	Cuestionario Lumindex multiplexado	<p>Recolección de sangre y leche: V0 1ª dosis, V1 2ª dosis V2 2-6 semanas tras la segunda dosis. Grupo comparación con infección natural por SARS CoV2.</p> <p>Respuesta materna a la vacuna: aumento significativo de todos los anticuerpos en todos los grupos de V0 a V1. Aumento especialmente notable de IgG de V1 a V2 en lactantes. Los antiSpike aumentaron más rápido que los anti RBD. La respuesta de IgM e IgA fue sólida tras la primera dosis pero deficiente tras el refuerzo, a diferencia de la IgG. Respuesta IgA específica más alta en los vacunados con Moderna vs Pfizer. Mayor cantidad de anticuerpos en vacunadas vs infección $P < 0,001$. LM: IgG1 RBD aumentó significativamente de V0 a V2 (3,44–3,50; $P = 0,002$) pero no de V0 a V1 (3,44–3,45; $P = 0,7$) en la leche materna, y no hubo un aumento significativo de IgA o IgM anti-RBD en leche materna después de cualquier dosis. Importante el impulso de IgG tras al segunda dosis. La reactividad después de la dosis de refuerzo de la vacuna se correlacionó de manera significativa y positiva con los títulos de anticuerpos tanto en el suero materno como en la leche materna. Vacunas de ARNm de COVID-19 dan como resultado resultados inmunes humorales comparables. respuestas en mujeres embarazadas y lactantes con las observadas en poblaciones no embarazadas</p>
22	COVID-19 mRNA vaccine and antibody response in lactating women: a prospective cohort study	Nadia Charepe Portugal 2021	6/9	<p>Estudio analítico observacional de Cohortes prospectivo</p> <p>24</p> <p>Estudiar la posible transferencia de anticuerpos a través de la leche materna y también las características inmunológicas de mujeres lactantes en comparación con mujeres no lactantes, tras utilizar la vacuna BNT162b2 de Pfizer.</p>	<p>Datos demográficos, parto, lactancia materna, el momento de las dosis de la vacuna COVID-19 y los síntomas posteriores a la vacunación</p> <p>IgG, IgA e IgM anti Spike de SARS-CoV-2 en sangre y leche humana</p>	Cuestionario ELISA	<p>Muestras de sangre y leche de 1 a 3 semanas post 1ª y 2ª dosis. No hubo diferencia en los efectos secundarios posteriores a la vacunación al comparar mujeres lactantes versus no lactantes (valor de $p = 0,618$). Todas las mujeres han mostrado inmunidad después de la vacunación con anticuerpos séricos positivos después de la segunda dosis. La dominancia fue de IgG. Tras la 2ª dosis, las IgA empezaron a disminuir mientras que las IgG e IgM aumentaron. LM: IgA 1ª dosis de 35.7% con disminución tras la 2ª dosis a 21.4% / IgG en el 7.1 % tras primera y al 42.9% tras segunda / No hubo IgGM presente Correlación de IgA post primera dosis e IgG post segunda dosis positiva. Las mujeres que amamantan a largo plazo pueden mostrar diferentes respuestas serológicas a la leche después de la vacunación.</p>

ANEXO II: TABLA DE EVALUACIÓN DE SESGOS. NEW CASTLE-OTAWA SCALE.

NEW CASTLE-OTAWA SCALE				
ESTUDIO	SELECCIÓN (Máximo 4)	COMPARABILIDAD (Máximo 2)	EXPOSICIÓN- DESENLACE (Máximo 3)	PUNTIACIÓN TOTAL (SOBRE 9)
1	3	2	3	8
2	3	2	3	8
3	3	2	2	7
4	3	1	3	7
5	3	1	3	7
6	3	1	3	7
7	4	1	2	7
8	3	1	2	6
9	4	1	3	8
10	3	2	3	8
11	3	1	3	7
12	2	2	3	7
13	3	1	3	7
14	2	1	3	6
15	4	2	3	9
16	3	1	3	7
17	4	2	3	9
18	3	1	3	7
19	4	2	3	9
20	2	1	3	6
21	4	2	3	9
22	2	1	3	6

