



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**



**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA
TRABAJO TERMINAL**

**EFFECTO DE LA INMUNIDAD HÍBRIDA POR SARS COV-2 EN LA
TRANSFERENCIA DE ANTICUERPOS MATERNO-FETAL Y LA RELACIÓN
DEL COVID-19 CON LAS COMPLICACIONES NEONATALES EN UN CENTRO
DE TERCER NIVEL**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**QUE PRESENTA LA MÉDICA GENERAL
KAREN MARÍA BELTRÁN BELTRÁN**

**M.C. ESP. XÓCHITL RAMÍREZ MAGAÑA
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DIRECTORA CLÍNICA DEL TRABAJO TERMINAL**

**DR. EN C. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO
ESPECIALISTA EN INMUNIDAD
CODIRECTOR METODOLÓGICO DEL TRABAJO TERMINAL**

**M.C. ESP. CARLOS EMILIO MIGUEL RODRÍGUEZ
ESPECIALISTA EN INFECTÓMICA Y PATOGÉNESIS MOLECULAR
CODIRECTOR METODOLÓGICO DEL TRABAJO TERMINAL**

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, OCTUBRE 2023

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE POSGRADO DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA,
AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

**"EFECTO DE LA INMUNIDAD HÍBRIDA POR SARS COV-2 EN LA TRANSFERENCIA DE ANTICUERPOS
MATERNO-FETAL Y LA RELACIÓN DEL COVID-19 CON LAS COMPLICACIONES NEONATALES EN UN
CENTRO DE TERCER NIVEL"**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN "GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA" QUE
SUSTENTA LA MÉDICA GENERAL:

KAREN MARÍA BELTRÁN BELTRÁN

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE 2023

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ENRIQUE ESPINOSA AQUINO
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE
CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO

POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

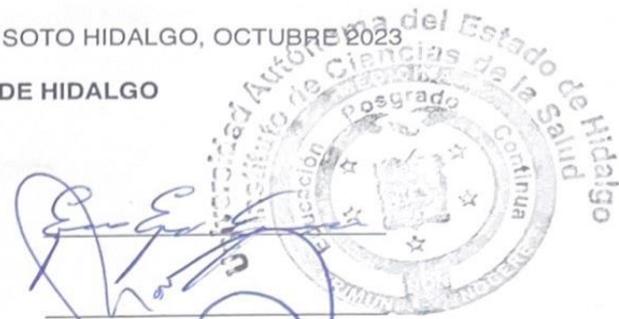
M.C. ESP. ALMA ROSA SÁNCHEZ CONEJO
DIRECTORA DEL HOSPITAL REGIONAL DE
ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

DR. EN C. GUSTAVO ACOSTA ALTAMIRANO
DIRECTOR DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA,
E INVESTIGACIÓN Y CODIRECTOR METODOLÓGICO
DEL TRABAJO TERMINAL

ESP. Y SUB ESP. LEOPOLDO ENRIQUE GATICA GALINA
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

M.C. ESP. XÓCHITL RAMÍREZ MAGAÑA
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DIRECTORA CLÍNICA DEL TRABAJO TERMINAL

M.C. ESP. CARLOS EMILIO MIGUEL RODRÍGUEZ
ESPECIALISTA EN INFECTÓMICA Y
PATOGENESIS MOLECULAR
CODIRECTOR METODOLÓGICO
DEL TRABAJO TERMINAL



**HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA**

Dirección General



**Dirección de Enseñanza
e Investigación**



Ixtapaluca, Estado de México, a 18 de octubre de 2023

Asunto: Carta de liberación de proyecto terminal.

Karen Maria Beltran Beltran
Médico residente de la especialidad en Ginecología y Obstetricia
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Para los efectos administrativos que haya lugar, me certificar que la **Dra. Karen Maria Beltrán Beltrán**, médico residente de 4to grado de la Especialidad Médica en Especialidad en Ginecología y obstetricia correspondiente al ciclo académico 2019-2023, con aval académico de la **Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH)** concluyo satisfactoriamente su **proyecto terminal** para la obtención de título de medico especialista, que lleva por título: **“Efecto de la inmunidad híbrida por SARS-CoV2 en la transferencia de anticuerpos materno-fetal y la relación del COVID-19 con las complicaciones neonatales en un centro de tercer nivel”**.

Por lo anterior, para los efectos que convengan a la interesada se emite la presente carta de liberación e impresión de proyecto terminal.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Dr. Gustavo Acosta Altamirano
Director de plantación, enseñanza e investigación.
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.



AGRADECIMIENTOS

Este nuevo logro es gran parte gracias a ustedes (familia, maestros, amigos); he conseguido concluir con éxito esta parte de mi vida profesional que parecía sin fin.

Dedico mi trabajo a Abdiel, mi sobrinito y a ustedes, personas de bien, seres de luz, seres que ofrecen amor y bienestar.

Gracias infinitas a mi madre, mi mayor inspiración y admiración siempre.

Gracias a la vida por encontrar en el camino a personas maravillosas como mis residentes quienes son mi segunda familia, en especial a mi gran amiga Marlene y a mi adorada Dafne.

Gracias a mis maestros asesores de tesis, con ellos todo el proceso fue menos complejo.

“Si tienes un gran sueño debes estar dispuesto a un gran esfuerzo para concretarlo por que solo lo grande alcanza lo grande”

Facundo Cabral

ÍNDICE

I.	ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
II.	GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	7
III.	RESUMEN.....	9
IV.	ABSTRACT.....	11
V.	INTRODUCCIÓN.....	12
VI.	ANTECEDENTES.....	19
VII.	MARCO TEORICO.....	20
1.	Transmisión.....	21
2.	Transmisión vertical (Madre-Feto).....	21
3.	El sistema inmunitario durante el embarazo.....	22
4.	Inmunidad adaptativa.....	22
5.	Inmunidad natural.....	23
6.	Inmunidad híbrida.....	24
7.	Fisiopatología del covid-19 y embarazo.....	24
8.	COVID -19 y embarazo.....	24
9.	Transmisión intrauterina de sars-cov-2.....	25
10.	Vacunas y embarazo.....	26
11.	Las vacunas recomendadas especialmente durante el embarazo son:.....	28
12.	Vacunas no recomendadas en el embarazo:.....	30
13.	Covid-19 y fertilidad humana.....	31
14.	Transferencia placentaria de anticuerpos maternos contra el sars-cov-2.....	33
15.	Transferencia de anticuerpos placentarios específicos de SARS cov-2 comprometida.....	35
16.	Métodos de detección de anticuerpos.....	37
17.	Durabilidad de los anticuerpos.....	37
18.	Durabilidad del anticuerpo a la infección.....	38
19.	Durabilidad de los anticuerpos a la vacunación.....	38
20.	Durabilidad de los anticuerpos en la inmunidad híbrida.....	40
21.	Diagnóstico de covid-19.....	41
22.	Manejo obstétrico de COVID -19 y embarazo.....	43
23.	Gestante con infección leve.....	45
24.	Manejo clínico y tratamiento durante el ingreso.....	45

25.	Tratamiento en gestantes que cumplen criterios de ingreso	46
26.	Criterios de Alta hospitalaria por Covid-19	47
27.	Pacientes COVID-19 con criterios de ingreso por motivo obstétrico	47
28.	Manejo del parto y otros procedimientos obstétricos en pacientes COVID-19 ...	48
29.	Prevención de COVID-19 en la embarazada sana.....	49
VIII.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	50
IX.	JUSTIFICACIÓN	50
X.	PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	51
XI.	OBJETIVO GENERAL	51
XII.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	51
XIII.	HIPÓTESIS.....	52
XIV.	METODOLOGÍA.....	52
1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	52
2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	52
3.	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	52
4.	MARCO MUESTRAL.....	52
5.	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	52
6.	MUESTREO.....	53
7.	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	53
8.	INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN	53
9.	ASPECTOS ÉTICOS	54
10.	RECURSOS.....	54
11.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	54
XV.	RESULTADOS	54
XVI.	DISCUSIÓN:.....	61
XVII.	CONCLUSIONES	63
XVIII.	BIBLIOGRAFÍA	63
XIX.	ANEXOS.....	67

I. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Análisis estadístico descriptivo de la población.....	55
Figura 2. Análisis estadístico descriptivo de la población.....	56
Figura 3. Los anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 se transfieren más eficientemente de la madre al producto.....	57
Figura 4. La transferencia de anticuerpos no se ve afectada por el género, tipo de parto o las complicaciones en el mismo.....	58
Figura 5. Los pacientes sin antecedentes de Covid-19 presentaron menos comorbilidades neonatales.	60

II. GLOSARIO DE TÉRMINOS.

AN: Anticuerpos Neutralizantes
(S): Glicoproteínas de superficie
(E): Proteína de envoltura
(M): proteína de membrana
(N): proteínas de nucleocápside
CDC: Centro de control y prevención de enfermedades
EE.UU. Estados Unidos de Norteamérica
RMM: Razón de mortalidad materna acumulada
DE: Desviación Estándar
RR: Riesgo Relativo
RNV: Recién Nacidos Vivos
IC: Intervalo de confianza
SISVER: (Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Respiratorias de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud del Gobierno de México)
OMS: Organización Mundial de la Salud
ARN: Ácido Ribonucleico
ACE2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2
SARS-CoV-2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2
+ssRNA: Virus de ARN Genómico Monocatenario de Sentido Positivo Envuelto
RTC: Complejo Replicasa Transcriptasa
NK: Células asesinas naturales
CSF-1: Factor Estimulante de Colonias
APC: Células Presentadoras de Antígenos Maternos
Ac: Anticuerpos
FACME: Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas
ASRM: La American Society for Reproductive Medicine
FcRn: Receptor gamma Fc neonatal
n: Muestra

IgG: Inmunoglobulina G
ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa
TTRN: Taquipnea Transitoria del Recién nacido

RCIU: Restricción del Crecimiento Intrauterino

III. RESUMEN

Introducción.

De acuerdo con el informe integral de COVID-19 en México número 01-2023 del 1º de abril de 2023 de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud del Gobierno de México en el apartado que describe el impacto de la epidemia en población en situación de vulnerabilidad relativo al COVID-19 en el embarazo, parto y puerperio, con un corte a la semana 13 del 2023 en relación a la fecha de inicio de síntomas se contabilizó un total acumulado de 215,472 mujeres con embarazo o puerperio en seguimiento ante sospecha de COVID 19, de quienes resultaron positivas a SARS-CoV-2 el 31.7 % (n=68,244), y un 65.7 % (n=141,609) negativas; adicionalmente se registró un acumulado de defunciones maternas asociadas a infección por SARS-CoV-2 de 673, lo que representó una letalidad acumulada en toda la pandemia de 0.98 %.

La inmunidad híbrida es la que se genera en combinación de inmunidad inducida por infección e inmunidad inducida por vacuna.

Los anticuerpos IgG aparecen y permanecen en la sangre después de haber cursado una infección.

Los anticuerpos neutralizantes (AN) tienen la capacidad de bloquear la capacidad del virus por las proteínas situadas en la superficie de los virus, a las que se unen para «bloquear» la infección.

Objetivo.

Evaluar la transferencia de anticuerpos neutralizantes específicos para SARS COV-2 en sangre de cordón umbilical y sangre periférica materna en mujeres inmunizadas sanas e infectadas.

Material y métodos.

Se trata de un estudio clínico, prospectivo, analítico de corte transversal en mujeres embarazadas infectadas y no infectadas por SARS-Cov-2 que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, para resolución de su embarazo, en el periodo comprendido de enero 2021 a abril 2022. Se realizó toma de muestra de sangre periférica materna antes de la resolución de su embarazo y toma de sangre de cordón umbilical al recién nacido para medición de anticuerpos IgG y neutralizantes por técnica de Elisa. Se incluyen en total 46 binomios como muestra, en total 92 muestras.

Resultados.

En cuanto al análisis descriptivo de las muestras encontramos que la edad de las pacientes iba de los 18 a los 45 años, con una prevalencia mayor de los 25 años, la mayoría tenía comorbilidad materna esto debido a que somos hospital de referencia. Se atendieron vía abdominal 24 de las pacientes el resto, la vía de resolución fue eutócica (22), 24 de las pacientes no tuvieron complicaciones sus neonatos, el resto

si, 30 de las pacientes estudiadas tuvieron complicaciones en el embarazo, la mayoría estaba vacunada con 2 dosis, su última aplicación fue en el tercer trimestre en casi todas, así como también la mayor parte de las pacientes se desconocía con covid-19.

Conclusiones.

Existe transferencia de anticuerpos IgG y neutralizantes contra SARS-Cov-2. Los AN contra SARS-Cov-2 se transfieren con mayor eficiencia que los anticuerpos IgG totales. La vacunación y la inmunidad híbrida favorecen la transferencia de anticuerpos materno-fetal. No existe correlación entre la vacunación y las complicaciones neonatales.

IV. ABSTRACT

Introduction.

According to the comprehensive report on COVID-19 in Mexico number 01-2023 of April 1, 2023 of the General Directorate of Epidemiology of the Ministry of Health of the Government of Mexico in the section that describes the impact of the epidemic on the population in situation of vulnerability related to COVID-19 in pregnancy, childbirth and postpartum, with a cut-off at week 13 of 2023 in relation to the date of onset of symptoms, a cumulative total of 215,472 women with pregnancy or postpartum under follow-up were counted in case of suspicion of COVID 19, of whom 31.7% (n=68,244) tested positive for SARS-CoV-2, and 65.7% (n=141,609) were negative; Additionally, a total of 673 maternal deaths associated with SARS-CoV-2 infection were recorded, which represented a cumulative fatality rate throughout the pandemic of 0.98%.

Hybrid immunity is that which is generated in combination of infection-induced immunity and vaccine-induced immunity.

IgG antibodies appear and remain in the blood after an infection.

Neutralizing antibodies (NA) have the ability to block the virus's ability by proteins located on the surface of the viruses, to which they bind to "block" the infection.

Aim

To evaluate the transfer of specific neutralizing antibodies for SARS COV-2 in umbilical cord blood and maternal peripheral blood in healthy and infected immunized women.

Material and methods.

This is a clinical, prospective, analytical cross-sectional study in pregnant women infected and not infected by SARS-Cov-2 who attended the Gynecology and Obstetrics service of the Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, for

resolution of their pregnancy, in the period from January 2021 to April 2022. A maternal peripheral blood sample was taken before the resolution of her pregnancy and umbilical cord blood was taken from the newborn for measurement of IgG and neutralizing antibodies using the Elisa technique. A total of 46 binomials are included as a sample, a total of 92 samples.

Results.

Regarding the descriptive analysis of the samples, we found that the age of the patients ranged from 18 to 45 years, with a prevalence greater than 25 years, the majority had maternal comorbidity, this is because we are a reference hospital. 24 of the patients were treated abdominally, the rest, the resolution route was eutocic (22), 24 of the patients had no complications in their neonates, the rest did, 30 of the patients studied had complications in pregnancy, the majority were vaccinated with 2 doses, its last application was in the third trimester in almost all of them, as well as most of the patients with unknown covid-19.

Conclusions.

There is transfer of IgG and neutralizing antibodies against SARS-Cov-2. NAs against SARS-Cov-2 are transferred more efficiently than total IgG antibodies. Vaccination and hybrid immunity favor the transfer of maternal-fetal antibodies. There is no correlation between vaccination and neonatal complications.

V. INTRODUCCIÓN

El SARS-Cov-2 pertenece taxonómicamente a la familia de los coronavirus y al subgénero Sarbecovirus que contiene varias otras especies que causan enfermedades humanas de leves a graves. El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus informado que ha infectado a personas después de 229E, NL63, OC43, HKU1, MERS-CoV y el anterior SARS-CoV. Según el informe, el genoma completo del SARS-CoV-2 tiene alrededor de 30 kb y dos tercios de 5' contienen poliproteínas orf1ab que codifican orf1ab, mientras que un tercio de 3' consta de genes que codifican proteínas estructurales, actualmente conocidas como glicoproteínas de superficie (S), una proteína de envoltura (E), proteína de membrana (M) y proteínas de nucleocápside (N)(Yüce et al., 2021a).

COVID-19 y embarazo en el Mundo

En Estados Unidos de Norte América, de acuerdo con lo reportado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (EE. UU.), CDC, del 22 de enero de 2020 al 25 de julio de 2022 se presentaron 225,656 casos de mujeres embarazadas con COVID-19, de las que fallecieron 306 mujeres (Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), 2022).

La distribución de casos (225,656) por edad fue de la siguiente forma:

Grupo (años)	Número de casos
Menores de 15	510
15 a 19	11233
20 a 24	44373
25 a 29	65732
30 a 34	61443
35 a 39	31899
40 a 44	8166
45 a 49	1475
50 a 54	825

De acuerdo con el estudio de cohorte multinacional, The INTERCOVID Multinational Cohort, llevado a cabo de marzo a octubre de 2020 con la participación de 43 instituciones de 18 países (Villar et al., 2021), dos grupos no comparables, consecutivos, con mujeres no infectadas inscritas concomitantemente e inmediatamente después de cada mujer infectada que fue identificada en cualquier etapa del embarazo o el parto (COVID-19 en el embarazo determinado por confirmación de laboratorio de COVID-19 y/o hallazgos pulmonares radiológicos o dos o más síntomas predefinidos de COVID-19) y en el mismo nivel de atención para minimizar predisposición, en donde las mujeres y los recién nacidos fueron seguidos hasta el alta hospitalaria, se identificó que de un total de 706 embarazadas con diagnóstico de COVID-19 y 1424 embarazadas sin diagnóstico de COVID-19,

todas con características demográficas muy similares (media [DE] edad, 30,2 [6,1] años):

- Tenía sobrepeso en el embarazo 323 mujeres (48.6%) con diagnóstico de COVID-19 y 554 (40.2%) de mujeres embarazadas sin diagnóstico de COVID-19.
- Las mujeres con diagnóstico de COVID-19 tuvieron mayor riesgo de preeclampsia/eclampsia (riesgo relativo [RR], 1,76; IC 95%, 1,27-2,43), infecciones graves (RR,3,38; IC 95%, 1,63-7,01), ingreso a la unidad de cuidados intensivos (RR,5,04;IC95%,3,13-8,10), mortalidad materna (RR, 22,3; IC 95%, 2,88-172), parto prematuro (RR, 1,59; IC 95%, 1,30-1,94), parto prematuro médicamente indicado (RR, 1,97; IC 95%, 1,56-2,51), índice de morbilidad neonatal grave (RR, 2,66; IC 95%, 1,69-4,18), e índice de morbilidad y mortalidad perinatal grave (RR, 2,14; IC 95%, 1,66-2,75).
- Fiebre y dificultad para respirar de cualquier duración se asoció con un mayor riesgo de complicaciones maternas graves (RR,2,56; IC 95%, 1,92-3,40) y complicaciones neonatales (RR, 4,97; IC 95%, 2,11-11,69).
- Las mujeres asintomáticas con diagnóstico de COVID-19 tuvieron mayor riesgo solo de morbilidad materna (RR, 1,24; IC 95%, 1,00-1,54) y preeclampsia (RR, 1,63; IC 95%, 1,01-2,63).
- De las mujeres con prueba positiva (98,1% por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real), 54 (13%) de sus neonatos fueron positivos.
- Parto por cesárea (RR, 2,15; IC 95%, 1,18-3,91) pero no lactancia materna (RR, 1,10; IC 95%, 0,66-1,85) se asoció con un mayor riesgo de positividad para las pruebas neonatales.

Por lo anterior, en este estudio de cohorte multinacional, COVID-19 en el embarazo fue asociado con un incremento constante y sustancial de la morbilidad y mortalidad maternas graves, así como complicaciones neonatales cuando los grupos de mujeres embarazadas con y sin diagnóstico de COVID-19 fueron comparados.

COVID-19 y embarazo en México

De acuerdo con el informe integral de COVID-19 en México número 01-2023 del 1º de abril de 2023 de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud del Gobierno de México en el apartado que describe el impacto de la epidemia en población en situación de vulnerabilidad relativo al COVID-19 en el embarazo, parto y puerperio, con un corte a la semana 13 del 2023 en relación a la fecha de inicio de síntomas se contabilizó un total acumulado de 215,472 mujeres con embarazo o puerperio en seguimiento ante sospecha de COVID 19, de quienes resultaron positivas a SARS-CoV-2 el 31.7 % (n=68,244), y un 65.7 % (n=141,609) negativas; adicionalmente se registró un acumulado de defunciones maternas asociadas a infección por SARS-CoV-2 de 673, lo que representó una letalidad acumulada en toda la pandemia de 0.98 % (Secretaría de Salud, 2023a).

Para el año del 2023 hasta la semana 13 se registraron un total de 12,539 casos en seguimiento de embarazadas y puérperas ante sospecha de COVID-19, registrándose un porcentaje de positividad a SARS-CoV-2 de 27.2 % (n=3,410), y ninguna defunción materna asociada a SARS-CoV-2 de, con una letalidad de 0.0 % y una razón de mortalidad materna acumulada (RMM) a la semana 13 de 0.0 por cada 100,000 recién nacidos vivos, lo que representa una disminución del 100 % en la RMM respecto a la semana 13 del 2022(Secretaría de Salud, 2023a).

De los casos positivos a SARS-CoV-2 distribuidos por entidad federativa se tuvo que la Ciudad de México concentró el 17.3 % de los casos al acumular 11,838 casos, seguido de Guanajuato con el 6.8 % (n=4,646) y Estado de México con el 6.0 % (n=4,081), las entidades con menor número de casos positivos a SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas/puérperas fueron Durango con el 0.7 % (n=486), y Tlaxcala con el 0.9 % (n=586)(Secretaría de Salud, 2023a).

Del total de casos acumulados registrados como positivos a SARS-CoV-2, el 94.2 % (n=64,293), se encontraba cursando el embarazo y solo el 5.8 % (n=3,951) se encontraba en el puerperio.

En lo referente al tema de vacunación, desde el inicio de la campaña de vacunación a mujeres embarazadas se registró un total de 70,711 mujeres que se vacunaron con alguno de los biológicos disponibles, el 76.8 % (=54,326) recibieron un esquema completo y 23.2 % (n=16,385) tuvieron un esquema incompleto y estaban en proceso de completar su esquema de vacunación. De manera específica, de los casos de mujeres embarazadas positivas a SARS CoV-2 se tuvo que 25,654 se aplicaron algún esquema de vacunación, de las cuales el 79.5 % (n=20,402) se aplicó un esquema completo y el 20.5 % (n=5,252) no tuvo el esquema completo(Secretaría de Salud, 2023a).

En cuanto a la distribución por grupo de edad se tuvo que el grupo más frecuente es el de 25 a 29 años con el 28.6 % (n= 19,526) de los casos, seguido del grupo de 20 a 24 con el 23.7 % (n=16,170) y el de 30 a 34 años con el 22.9 % (n=15,594) los menos frecuentes son el de 10 a 14 años y el de 45 a 49 años con solo el 0.2 % (n=158) y el 0.5 %(n=331) de casos respectivamente(Secretaría de Salud, 2023a).

De manera particular la razón de mortalidad materna por COVID-19 en México hasta la semana 13 del 2023 fue de 0.0×100,000 recién nacidos vivos; se contabilizaron cero defunciones maternas por COVID-19 lo que representó una letalidad acumulada para el 2023 de 0.0 %(Secretaría de Salud, 2023a).

Finalmente, la RMM por semana epidemiológica, mostró una tendencia a la baja con una razón a la semana seis de 2023 de 0.0 x 100,000 RNV, lo que representó una disminución del 100 % en la razón de mortalidad materna asociada a COVID-19 respecto a la misma semana 13 del 2022(Secretaría de Salud, 2023a).

COVID-19 y embarazo en México, datos relevantes en 2022

De acuerdo con el informe integral de COVID-19 en México número 14-2022 del 11 de enero de 2023 de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud del Gobierno de México (Secretaría de Salud, 2023b), con un corte a la semana epidemiológica 52 del 2022 en relación a la fecha de inicio de síntomas se contabilizó un total acumulado de 202,977 mujeres con embarazo o puerperio en seguimiento ante sospecha de COVID 19, de los cuales resultaron positivas a SARS-CoV2 el 31.9 % (n=64,845), y un 65.4% (n=132,834) negativas; adicionalmente se registró un acumulado de defunciones maternas asociadas a infección por SARS-CoV2 de 673, lo que representó una letalidad acumulada a lo largo de la pandemia de 1.04% (Secretaría de Salud, 2023b).

Para el año del 2022 hasta la semana epidemiológica 52 se registraron un total de 82,176 casos en seguimiento de embarazadas y puérperas ante sospecha de COVID-19, registrándose un porcentaje de positividad a SARS-CoV2 de 39.6% (n=32,554), y un total de 29 defunciones maternas asociadas a SARS-CoV2, con una letalidad de 0.09% y una razón de mortalidad materna acumulada (RMM) a la semana epidemiológica 52 de 1.4 por cada 100,000 recién nacidos vivos, lo que representó una disminución del 93.8% en la RMM respecto a la semana 52 del 2021 (Secretaría de Salud, 2023b).

Del total de casos acumulados registrados como Positivos SARS-CoV2, el 94.1% (n=61,003), se encontraba cursando el embarazo y solo el 5.9% (n=3,842) se encontraba en el puerperio.

En lo referente al tema de vacunación se tiene que desde el inicio de la campaña de vacunación a mujeres embarazadas se registró un total de 65,306 mujeres que se vacunaron con alguno de los biológicos disponibles, el 76.0% (n=49,636) recibieron un esquema completo y 24.0% (n=15,670) un esquema incompleto y estaban en proceso de completar su esquema de vacunación (Secretaría de Salud, 2023b).

De manera específica los casos de mujeres embarazadas positivas a SARS-CoV2 se tuvo que 24,020 se aplicaron algún esquema de vacunación de las cuales el 79.0% (n=18,975) se aplicó un esquema completo y el 21.0% (n=5,045) no tuvo el esquema completo (Secretaría de Salud, 2023b).

La RMM por COVID-19 en México hasta la semana epidemiológica 52 del 2022 fue de 1.4 x 100,000 recién nacidos vivos; se contabilizaron 29 defunciones maternas por COVID-19 lo que representó una letalidad acumulada para el 2022 de 0.09% (Secretaría de Salud, 2023b).

Las entidades con mayor número de defunciones maternas asociadas a COVID-19 fueron Chihuahua con 3, Oaxaca con 3 y Tamaulipas con 4.

Cuando se observó la razón de mortalidad por cada una de las entidades federativas las que tuvieron mayor razón de mortalidad materna elevada fueron Tamaulipas con una razón de 6.4 x 100,000 recién nacidos vivos (cuatro defunciones), Chihuahua con una razón de 4.8 x 100,000 recién nacidos vivos (tres defunciones) y Oaxaca con una razón de 4.2 x 100,000 recién nacidos vivos (tres defunciones) (Secretaría de Salud, 2023b).

COVID-19 y embarazo en México, datos relevantes en 2021

Para 2021 el informe integral de COVID-19 en México número 01-2022 del 12 de enero de 2022 de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud del Gobierno de México (Secretaría de Salud, 2022), reportó con un corte al 31 de diciembre del 2021 en relación a la fecha de inicio de síntomas un total acumulado de 120,919 mujeres con embarazo o puerperio en seguimiento ante sospecha de COVID 19, de los cuales fueron positivas a SARS-CoV2 el 26.6 % (n=32,237), y un 69.5% (n=79,079) negativas; adicionalmente se registró un acumulado de defunciones maternas asociadas a infección por SARS-CoV2 de 647, lo que representó una letalidad acumulada a lo largo de la pandemia de 2.00%.

Para el año del 2021 hasta el 31 de diciembre se registraron un total de 89,438 casos en seguimiento de embarazadas y puérperas ante sospecha de COVID-19, registrándose un porcentaje de positividad a SARS-CoV2 de 24.2% (n=21,605), un total de 442 defunciones maternas asociadas a SARS-CoV2, con una letalidad de 2.04% y una razón de mortalidad materna a la semana epidemiológica 52 de 22.7 por cada 100,000 recién nacidos vivos (Secretaría de Salud, 2022).

Del total de casos acumulados registrados como Positivos SARS-CoV2, el 92.2 % (n=29,714), se encontraba cursando el embarazo y solo el 8.0% (n=2,506) se encontraba en el puerperio.

En lo referente al tema de vacunación se informó que desde el inicio de la campaña de vacunación a mujeres embarazadas se registró un total de 22,271 mujeres que se vacunaron con alguno de los biológicos disponibles, el 58.3% (=12,992) recibieron un esquema completo y 41.7% (n=9,279) un esquema incompleto y estaban en proceso de completar su esquema de vacunación (Secretaría de Salud, 2022).

De manera específica, para los casos de mujeres embarazadas positivas a SARS-CoV2, 4,955 se aplicaron algún esquema de vacunación de las cuales el 50.3% (n=2,491) se aplicó un esquema completo y el 49.7% (n=2,464) no tuvo el esquema completo (Secretaría de Salud, 2022).

Se observó que prácticamente todas las entidades federativas del país ya contaban con muertes maternas asociadas a COVID-19 excepto el estado de Zacatecas en donde no se habían registrado defunciones asociadas a COVID-19 (Secretaría de Salud, 2022).

Para la semana epidemiológica 52 de 2021 se contabilizaron 442 defunciones maternas por COVID-19 lo que representó una letalidad para el 2021 de 2.04%.

Las entidades con mayor número de defunciones maternas asociadas a COVID-19 fueron el Estado de México con un total de 58 defunciones, Puebla con un total de 39 defunciones y en tercer lugar Veracruz con un total de 39 defunciones acumuladas hasta el 31 de diciembre (Secretaría de Salud, 2022).

Las entidades con menor número de defunciones maternas asociadas a COVID-19 fueron Durango con 4, Querétaro con 4, Campeche 4, Aguascalientes con 3 y Colima con 2. Cuando se observó la razón de mortalidad por cada una de las entidades se encontró que las que tuvieron mayor razón de mortalidad materna elevada fueron Sinaloa con una razón de 47.8 x 100,000 recién nacidos vivos, de Quintana Roo con una razón de 39.1 y Yucatán con una razón de 38.8 (Secretaría de Salud, 2022).

La RMM por semana epidemiológica, mostró una tendencia a la baja con una razón a la semana 52 de 22.7x 100,000 RNV, no presentándose defunciones asociadas en la semana 51 y 52 del 2021.

COVID-19 y embarazo en México, datos relevantes en 2020

De acuerdo con el informe epidemiológico semanal de embarazadas y puérperas estudiadas ante sospecha de covid-19 de la semana epidemiológica 1 de 2021 de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud del Gobierno de México (Secretaría de Salud, 2021); desde marzo de 2020 hasta el 9 de enero de 2021 se registraron 32,699 casos de mujeres con embarazo/puerperio en seguimiento por infección por COVID-19. El 34.0% (n=11,121) resultaron positivas a COVID-19, de las cuales fallecieron 224, registrándose una letalidad de 2.01 %.

De las 224 Muertes Maternas por COVID-19 se identificó que:

- La mediana de edad fue de 31 años, con un rango entre 16 y 49 años.
- El 18.3% falleció en el primer trimestre; el 14.3% en el segundo trimestre; el 34.3% en el tercer trimestre y el 33.1% en el puerperio.
- El 35.3% (n=79) estuvo en la unidad de cuidados intensivos.
- El 18.7% tenía obesidad; el 10.1% diabetes mellitus; el 9.1% tenía hipertensión arterial y el 3.7% tenía asma.
- Por semana epidemiológica el número de muertes se presentó de la siguiente manera:

Del 1 de enero al 9 de enero del 2021 se presentaron 1,441 casos en seguimiento y un total 597 casos positivos, y 19 defunciones, con una letalidad de 3.18 y una RMM a la Semana Epidemiológica 1 de 50.7 x 100,000 RNV.

Los estados con mayor número de casos de mujeres embarazadas o puérperas positivos a COVID-19 fueron Ciudad de México con 1,819, Nuevo León 798 y Guanajuato con 793.

A la misma fecha se tenían reportados 15,404 recién nacidos notificados en plataforma de SISVER, de los cuales 10.8 % (n=1,668) fueron positivos a COVID-19. El 14.7% (n=240) fueron hijos de madres positivas para COVID-19; 8.1% hijos de madres negativas para COVID-19; 1.0% hijos de madres sospechosas para COVID-19 y del 76.2% no se encontró registro de la madre en el sistema SISVER

VI. ANTECEDENTES

En diciembre de 2019, un nuevo coronavirus fue identificado como la causa de algunos casos de neumonía en Wuhan, una ciudad en la provincia china de Hubei. En las siguientes semanas, la infección se extendió rápidamente por China y otros países alrededor del mundo. El 12 de febrero, la OMS designó a la enfermedad como COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019) y el día 11 de marzo de 2020 la declaró como pandemia (World Health organization, 2020).

Los coronavirus son una familia de virus conocidos por provocar enfermedades que van desde un resfriado común hasta manifestaciones clínicas más severas. Los coronavirus humanos se identificaron por primera vez a mediados de la década de los años 60.

Los siete tipos de coronavirus que regularmente circulan entre las personas son:

1. 229E (coronavirus alfa)
2. NL63 (coronavirus alfa)
3. OC43 (coronavirus beta)
4. HKU1 (beta coronavirus)
5. SARS-CoV
6. MERS-CoV
7. SARS-CoV-2

En 2002 y 2012 surgieron dos tipos de coronavirus diferentes que causan enfermedad respiratoria grave en humanos: Síndrome respiratorio por el coronavirus de Oriente Medio y el Síndrome respiratorio agudo grave (SARSCoV y MERS-CoV) (Dhama et al., 2020).

Basado en la similitud filogenética con SARSCoV, el grupo de estudio Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus propuso el nombre Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) para designar al virus 2019-nCoV (World Health organization, 2020). En todas estas epidemias la tasa de letalidad fue mayor, así como el ingreso a unidades de cuidados intensivos.

Los primeros casos de neumonía por COVID-19 se reportaron en el mercado de pescados y animales vivos de Wuhan, China, a finales de 2019. En enero de 2020 se identificó como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae. Este brote se extendió rápidamente dando como resultado una epidemia en toda China. Según datos de la OMS, existen casos en todos los continentes, excepto en la Antártida y actualmente se reportan 202 países afectados (World Health organization, 2020).

La ruta de transmisión es de persona a persona, a través de gotas respiratorias (toser, estornudar o hablar), como en la gripe. Así también, el contagio puede ocurrir si una persona toca una superficie infectada y luego toca sus ojos, nariz o boca. Estas gotas, generalmente, no alcanzan más de 2 metros y recientemente, en un experimento reportado en New England Journal of Medicine se demostró que permanecía en el aire hasta por 3 horas, aunque su permanencia en otras

superficies es mayor. La OMS no ha confirmado que la transmisión fecal-oral sea un factor significativo en la propagación de la infección(Dhama et al., 2020).

La capacidad de producir infección de este nuevo coronavirus se ha demostrado que es mayor que la reportada por SARS (SARS-CoV-2) y MERS (MERS-CoV), pues es fácilmente liberado del aparato respiratorio. El intervalo en el que un individuo contagiado con COVID-19 es infeccioso es incierto, algunos estudios han demostrado que individuos asintomáticos en periodo de incubación pueden transmitir la infección; sin embargo, se desconoce el grado en que esto ocurre o la carga viral que estos tienen.

En general, se considera que el periodo de incubación del virus es, en promedio, de 5.2 días (4.1 a 18 días), cada persona infectada puede extender la infección a 2.2 personas más y, en promedio, la carga viral disminuye 10 días posteriores al inicio de los síntomas en los casos leves y permanecerá más días en personas con enfermedad grave (8-37 días).

Virología

Los coronavirus son virus de ARN de cadena sencilla, pertenecen a la subfamilia de Orthocoronavirinae que, como su nombre lo describe, cuenta con característicos picos “en forma de corona” en su superficie(Sharma et al., 2021).

Recientemente se confirmó que la secuencia genómica del coronavirus SARS-CoV-2 que se propagó en Asia en 2003 y COVID-19 son homólogas incluso en 79.5%, compartiendo principalmente el receptor de entrada a las células; es decir, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)(Sharma et al., 2021).

Se han presentado muchas hipótesis que implican recombinación, convergencia y adaptación para sugerir una probable vía evolutiva para el COVID-19, pero ninguna está respaldada con evidencia directa. Los datos acerca del origen o la localización del reservorio natural no se han identificado; sin embargo, se identificó un coronavirus de murciélago RaTG13 que comparte 96.2% de la secuencia del genoma con el COVID-19, pero no se une al mismo receptor (ACE2).Otras teorías señalan un coronavirus coexistente en mamíferos en peligro de extinción, denominados pangolines, que se consumen como fuente de carne en el sur de China, estos comparten el mismo receptor (ACE2) pero no toda la secuencia del genoma(Kably-Ambe A, 2020).

VII. MARCO TEÓRICO

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2, anteriormente 2019-nCoV) es un virus de ARN genómico monocatenario de sentido positivo envuelto (+ssRNA), es la causa de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El SARS-CoV-2, registrado en la ciudad china de Wuhan por primera vez, es contagioso en humanos y se ha propagado rápidamente en todo el mundo a través

de interacciones humanas cercanas o el material respiratorio derramado (tos, estornudos) de las personas infectadas. El Director General de la OMS declaró el brote de COVID-19 como “una pandemia” el 12 de marzo de 2020, como resultado del aumento de la tasa de infección fuera de China(Yüce et al., 2021b).

De acuerdo con el informe integral de COVID-19 en México número 01-2023 del 1º de abril de 2023 de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud del Gobierno de México en el apartado que describe el impacto de la epidemia en población en situación de vulnerabilidad relativo al COVID-19 en el embarazo, parto y puerperio, con un corte a la semana 13 del 2023 en relación a la fecha de inicio de síntomas se contabilizó un total acumulado de 215,472 mujeres con embarazo o puerperio en seguimiento ante sospecha de COVID 19, de quienes resultaron positivas a SARS-CoV-2 el 31.7 % (n=68,244), y un 65.7 % (n=141,609) negativas; adicionalmente se registró un acumulado de defunciones maternas asociadas a infección por SARS-CoV-2 de 673, lo que representó una letalidad acumulada en toda la pandemia de 0.98 % (Secretaría de Salud, 2023a).

1. Transmisión

La transmisión de persona a persona se produce principalmente a través del contacto directo o a través de gotas que se transmiten al toser o estornudar de un individuo infectado.

El receptor ACE2, que se encuentra en el tracto respiratorio inferior de los humanos, se conoce como receptor celular del SARS-CoV-2 y regula tanto la transmisión entre especies como la transmisión de persona a persona. Aislado del líquido de lavado bronco alveolar de un paciente con SARS-COV-2(Zhou et al., 2020)., han confirmado que el SARS-CoV-2 usa el mismo receptor de entrada celular, ACE2, que el SARS-CoV-2. El virión S-glicoproteína en la superficie del coronavirus puede unirse al receptor, ACE2 en la superficie de las células humanas. La glicoproteína S incluye dos subunidades, S1 y S2, S1 determina el rango virus-huésped y el tropismo celular con el dominio de función clave: RBD, mientras que S2 media la fusión de la membrana celular del virus por dos dominios en tándem. Después de la fusión de la membrana, el ARN del genoma viral se libera en el citoplasma, y el ARN no recubierto traduce dos poliproteínas, pp1a y pp1ab, que codifican proteínas no estructurales y forman un complejo de replicación-transcripción en vesículas de doble membrana. Continuamente RTC replica y sintetiza un conjunto anidado de ARN subgenómicos, que codifican proteínas accesorias y proteínas estructurales. Mediando el retículo endoplásmico y Golgi, el ARN genómico recién formado, las proteínas nucleocápsides y las glicoproteínas de la envoltura se ensamblan y forman brotes de partículas virales. Por último, las vesículas que contienen viriones se fusionan con la membrana plasmática para liberar el virus (Harrison et al., 2020).

2. Transmisión vertical (Madre-Feto)

Existe poca evidencia acerca de la posibilidad de transmisión madre-feto. En un pequeño estudio realizado en mujeres en el trimestre de la gestación que se

confirmó que estaban infectadas con SARS-CoV-2, no hubo evidencia de transmisión de madre a hijo. Sin embargo, todas las madres embarazadas se sometieron a cesáreas, por lo que no está claro si la transmisión puede ocurrir durante el parto vaginal. Esto es importante porque las madres embarazadas son relativamente más susceptibles a la infección por patógenos respiratorios y neumonía grave (Zhang & Zhang, 2021).

3. El sistema inmunitario durante el embarazo

La teoría clásica del sistema inmunitario durante el embarazo consiste en un estado antiinflamatorio o de tipo Th2 que permite el desarrollo fetal, mientras que un cambio repentino hacia una respuesta inmunitaria proinflamatoria de tipo Th1 podría provocar complicaciones en el embarazo, como aborto y parto prematuro.

En los últimos años, se ha establecido que el embarazo es una interacción mucho más compleja de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias entre el feto y la madre. Estudios recientes han demostrado que se puede encontrar un entorno de tejido de tipo Th1 proinflamatorio en embarazos tempranos saludables y que cambia a un estado antiinflamatorio en el tercer trimestre. Se han detectado células asesinas naturales (NK), macrófagos, células dendríticas y una población de células T reguladoras en expansión en la interfaz materno-fetal y se teoriza que desempeñan un papel beneficioso en la implantación fetal exitosa, en lugar de aumentar el riesgo de aborto espontáneo. Las citocinas, como la interleucina (IL-10), el factor estimulante de colonias (CSF-1) y el factor de crecimiento transformante β , son esenciales para la invasión del trofoblasto durante el proceso de implantación y se expresan en las células inmunitarias del endometrio. Estos hallazgos contradictorios pueden explicarse al considerar el embarazo como un proceso de desarrollo con diferentes etapas inmunológicas en lugar de un solo evento homogéneo. Los aumentos en la progesterona y el estradiol conducen a cambios en la inmunidad a medida que avanza el embarazo, con disminución de la inmunidad mediada por células, la actividad Th1 y los recuentos de células NK y B, y con aumentos en la actividad fagocítica, los niveles de α -defensina y monocitos, dendríticos- celular y recuentos de células polimorfonucleares (Boonyaratanakornkit & Chu, 2019a).

4. Inmunidad adaptativa

La yuxtaposición de la placenta y la decidua crea lo que se conoce como la "interfaz fetomaterna", donde los trofoblastos placentarios de origen fetal y los linfocitos uterinos maternos entran en estrecho contacto. Debido a la presencia de moléculas HLA-C de clase I paternas en los trofoblastos, se puede considerar que el concepto se asemeja a un semi-aloinjerto. Los antígenos derivados de la concepción y derivados de la placenta actúan tanto para cebar las células T maternas como para hacer que la concepción sea potencialmente susceptible a la actividad efectora

inflamatoria o al ataque mediado por células T. Después de la presentación de aloantígenos paternos por células presentadoras de antígenos maternos (APC), las células T específicas de aloantígenos maternos proliferan y secretan citoquinas, responsables de la activación de los mecanismos de rechazo o tolerancia del aloinjerto, promoviendo respectivamente el fracaso del embarazo o la supervivencia fetal (Piccinni et al., 2021).

La inmunidad protectora proporcionada por las vacunas se basa en la existencia de memoria inmunológica: la capacidad del sistema inmunitario adaptativo no solo para reconocer un nuevo patógeno sino también para recordarlo. Solo en las últimas décadas se han definido las fuentes celulares y moleculares de la memoria inmunológica, y queda mucho por determinar. Las tres ramas principales del sistema inmunitario adaptativo son las células B (la fuente de anticuerpos, "Abs"), las células T CD4 y las células T CD8. La memoria inmunitaria está codificada en cuatro compartimentos principales de la inmunidad adaptativa: linfocitos T CD8 de memoria, linfocitos T CD4 de memoria, linfocitos B de memoria y Abs circulantes. Existe evidencia de las funciones de las células B (incluidos Abs), las células T CD4 y las células T CD8 en la inmunidad protectora contra el SARS-CoV-2 y, por lo tanto, es importante estudiar la memoria inmunológica contra el SARS-CoV-2 y COVID-19. 19 vacunas para entender la inmunidad protectora frente al COVID-19. Debido al tamaño y alcance de los estudios inmunológicos del SARS-CoV-2 en humanos, la gran cantidad de infecciones por primera vez, la gran cantidad de vacunas por primera vez y la diversidad de vacunas COVID-19 desarrolladas en un corto período de tiempo, ahora hay más datos sobre respuestas inmunes específicas de antígeno humano al SARS-CoV-2 que cualquier otro patógeno agudo. Como resultado, la memoria inmune al SARS-CoV-2 es ahora un punto de referencia en la inmunología humana para comprender la memoria de células T y células B específicas de antígeno (Sette & Crotty, 2022).

5. Inmunidad natural

La memoria inmune al SARS-CoV-2 puede generarse por infección (clásicamente conocida como "inmunidad natural"), vacunación o inmunidad híbrida. Una infección previa puede generar una memoria inmunitaria robusta, incluida la memoria de células T CD8, células T CD4, B Mem, Abs duraderos y memoria inmunitaria local. Los datos epidemiológicos sobre la inmunidad protectora en individuos previamente infectados son consistentes con las mediciones de la memoria inmunológica. Múltiples estudios grandes observan que la infección previa brinda aproximadamente un 80 % a un 95 % de protección contra las reinfecciones

sintomáticas de COVID-19 durante más de 8 meses, para la cepa ancestral del SARS-CoV-2 y los VOC alfa a delta, 5 - 11 y una protección significativa contra la enfermedad con Ómicron (Rodda et al., 2022).

6. Inmunidad híbrida

La inmunidad híbrida es la combinación de inmunidad inducida por infección e inmunidad inducida por vacuna. La memoria inmunológica se adapta a las señales que los linfocitos perciben durante el cebado. La pandemia del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) creó una situación en la que la memoria naciente podía rastrearse a través de exposiciones adicionales a antígenos. Tanto la infección por SARS-CoV-2 como la vacunación inducen una memoria inmunitaria funcional multifacética, pero juntas generan una mejor protección contra la enfermedad, denominada inmunidad híbrida (Rodda et al., 2022).

En el contexto de la actual pandemia del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo, la llamada "inmunidad híbrida" inducida por una combinación de infección previa por SARS-CoV-2 y posterior vacunación contra el COVID-19 proporciona una mayor protección contra la reinfección y la enfermedad grave por COVID-19 que la infección o la vacunación solas (Rodda et al., 2022).

7. Fisiopatología del covid-19 y embarazo

El mecanismo patogénico que produce la neumonía es complejo; los datos disponibles indican que la infección viral produce una reacción inmunitaria excesiva en el huésped y suprime la inmunidad antiviral. Zhao y sus colaboradores encontraron que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) era el receptor celular para el COVID-19. En el pulmón sano, ACE2 se expresa en las células epiteliales alveolares tipo I y II. Los hombres tienen mayores concentraciones de ACE2 en sus células alveolares. En los pacientes infectados la glicoproteína S del virus ("picos de la corona") se une con el receptor ACE-2 en el alvéolo, facilitando la entrada del virus a la célula y su posterior replicación viral, permitiendo así que la transmisión pueda ser de persona a persona (Kably-Ambe A, 2020).

8. COVID -19 y embarazo

Un embarazo exitoso requiere cambios en el sistema inmunológico de la persona embarazada para tolerar un feto genéticamente extraño. Estos cambios en el sistema inmunitario, así como las alteraciones en los sistemas cardíaco, pulmonar y de otro tipo, pueden provocar una mayor susceptibilidad o una mayor morbilidad y mortalidad por infección durante el embarazo. Comprender la susceptibilidad a la infección durante el embarazo es un desafío, dado que la cantidad de infecciones observadas depende no solo de la susceptibilidad sino también del nivel de exposición al patógeno. Las personas embarazadas pueden ser más cautelosas

con respecto al riesgo, lo que resulta en un nivel más bajo de exposición, lo que podría parecer una susceptibilidad reducida(Rasmussen & Jamieson, 2022).

El embarazo parece ser un factor de riesgo para la enfermedad grave con COVID-19. Aunque la transmisión intrauterina del SARS-CoV-2 parece ser rara, la mayoría de los estudios muestran que la COVID-19 durante el embarazo aumenta el riesgo de complicaciones en el embarazo, con un mayor riesgo entre las que tienen una enfermedad grave en comparación con las que tienen una afectación leve(Rasmussen & Jamieson, 2022).

Varios estudios han demostrado que la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo aumenta el riesgo de complicaciones en el embarazo . En una revisión sistemática y un metaanálisis que incluyeron 42 estudios de 438 548 personas embarazadas, la COVID-19 se asoció con un mayor riesgo de preeclampsia , parto prematuro y muerte fetal , en comparación con la ausencia de infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo. La enfermedad grave por COVID-19 (definida como presencia de disnea, frecuencia respiratoria de ≥ 30 respiraciones por minuto y una saturación de oxígeno del 93 % o menos con aire ambiente, o hallazgos compatibles con neumonía) se asoció fuertemente con preeclampsia, diabetes gestacional , parto por cesárea, parto prematuro, bajo peso al nacer e ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales , en comparación con enfermedad leve (definida como una prueba positiva para SARS-CoV-2 sin síntomas graves)(Rasmussen & Jamieson, 2022).

Una revisión sistemática y un metaanálisis centrados en los efectos de la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo y la preeclampsia mostraron mayores probabilidades de preeclampsia; preeclampsia con características severas; eclampsia; y hemólisis , enzimas hepáticas elevadas y síndrome de bajo recuento de plaquetas (HELLP) entre las personas embarazadas con infección por SARS-CoV-2 en comparación con aquellas sin infección por SARS-CoV-2(Rasmussen & Jamieson, 2022).

9. Transmisión intrauterina de sars-cov-2

En la especie humana, los anticuerpos (Ac) maternos transmitidos al feto antes del nacimiento le brindan protección contra muchas enfermedades virales y bacterianas durante los primeros meses de vida. Los Ac de tipo IgG pasan de la circulación de la mujer embarazada a su feto y los de tipo IgA a través de la lactancia materna. Varias IgG maternas son detectadas en la sangre fetal en la semana doce de la gestación, pero la mayoría se adquieren durante el tercer trimestre. Muchos estudios muestran que los niveles de IgG en la circulación fetal o neonatal al término son significativamente mayores que en la circulación materna. Estos Ac maternos protectores caen porque son catabolizados en la medida en que el infante crece y

alcanzan un mínimo entre 3 y 6 meses después de nacer, y desaparecen entre los 4 y 12 meses de edad.

Cuando un recién nacido da positivo para SARS-CoV-2, puede ser difícil determinar si la transmisión fue intrauterina (durante el embarazo y antes del inicio del trabajo de parto), intraparto (durante el trabajo de parto y el parto) o posnatal, ya sea a través del contacto con la madre u otros o a través de la lactancia. Se han desarrollado criterios para evaluar si ha ocurrido transmisión intrauterina e incluyen documentación de infección materna, identificación de SARS-CoV-2 en las primeras 24 horas de vida y evidencia de persistencia de infección en el recién nacido. Aunque se ha documentado la transmisión intrauterina del SARS-CoV-2, parece ser raro. En una revisión sistemática que incluyó a 1141 recién nacidos de personas embarazadas infectadas, 58 recién nacidos tenían infección documentada por SARS-CoV-2; Se creía que 4 de estos eran congénitos (2 confirmados, 1 probable y 1 "no estoy seguro"), 41 se adquirieron después del parto y 13 no se clasificaron debido a la falta de información. Las razones de la baja frecuencia de transmisión intrauterina de SARS-CoV-2 no se comprenden completamente, pero podrían estar relacionadas con los bajos niveles de viremia con la infección por SARS-CoV-2 y la falta de coexpresión placentaria de factores que facilitan el SARS-CoV-2 entrada en las células (es decir, enzima convertidora de angiotensina 2 y serina proteasa transmembrana 2), aunque no todos los estudios han sido consistentes en este tema (Rasmussen & Jamieson, 2022).

10. Vacunas y embarazo

La vacunación es uno de los mayores logros de la salud pública. El concepto de transferir la inmunidad contra la infección de la madre al recién nacido se ha descrito desde finales del siglo XIX. Ciertas infecciones afectan desproporcionadamente a las mujeres embarazadas. Las mujeres embarazadas son más susceptibles o tienen resultados más graves a causa de infecciones por influenza, listeria, malaria, varicela, hepatitis E y herpes. Las mujeres embarazadas corren un mayor riesgo de sufrir una infección gripal más grave, con tasas más altas de hospitalización y mortalidad en comparación con la población general, y malos resultados fetales. Listeria tiene predilección por la placenta y causa meningoencefalitis, así como abortos espontáneos y mortinatos. De manera similar, la malaria tiene el potencial de invadir la placenta, es más grave en mujeres en su primer embarazo y causa anemia, parto prematuro y bajo peso al nacer. La infección por el virus de la varicela zoster en la madre durante el embarazo se asocia con neumonía, particularmente en el tercer trimestre, así como riesgo de varicela congénita en el recién nacido. En estudios del sur de Asia, la hepatitis E puede causar tasas más altas de hepatitis fulminante en mujeres embarazadas y está asociada con una mayor mortalidad. La infección primaria por el virus del herpes simple en el embarazo se asocia con diseminación y hepatitis fulminante (Boonyaratankornkit & Chu, 2019b).

Los recién nacidos también tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones y la muerte, particularmente en el mundo en desarrollo. Anualmente, el 41% de todas las muertes de niños menores de cinco años se dan entre los recién nacidos, y el 12% de las causas de muerte neonatal se deben a infecciones, incluidas sepsis/neumonía, tétanos y diarrea (10) . Por lo tanto, la vacunación de la madre tiene el potencial de proteger a la madre, al feto en desarrollo y al recién nacido de infecciones durante un período de vulnerabilidad(Boonyaratanakornkit & Chu, 2019b).

Los datos adecuados de seguridad y eficacia de la vacuna han aumentado la confianza pública en la vacuna, y muchos países han comenzado a recomendar que las mujeres embarazadas reciban la vacuna COVID-19. Cada vez más líneas de evidencia indican que vacunar a las mujeres embarazadas con COVID-19 antes y durante el embarazo es seguro y efectivo(Liu et al., 2022a).

La vacunación materna proporciona un método para proteger a la mujer embarazada, al feto y al recién nacido durante un período en el que existe una mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas. Un estado dinámico de tolerancia inmunológica durante el embarazo y la necesidad de desarrollar una memoria adaptativa a un nuevo entorno rico en antígenos extraños conducen a ventanas de vulnerabilidad a la infección para la madre y el recién nacido, respectivamente. La transferencia pasiva de inmunidad humoral a través de la placenta y la leche materna de la madre puede cerrar la brecha en la inmunidad del recién nacido. Los estudios sobre la potenciación de este proceso natural de transferencia de anticuerpos han llevado a recomendar la administración de vacunas inactivadas contra la influenza, la difteria, el toxoide tetánico y la tos ferina acelular durante el embarazo(Boonyaratanakornkit & Chu, 2019b).

Los estudios sugieren que la vacunación contra la COVID-19 durante el embarazo es segura y eficaz. Se han encontrado anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la sangre del cordón umbilical y la leche materna después de la vacunación materna, lo que podría brindar protección al bebé(Rasmussen & Jamieson, 2022).

Un gran estudio de Israel, la probabilidad de infección en personas embarazadas vacunadas versus no vacunadas sugirió una protección significativa de la vacuna (Rasmussen & Jamieson, 2022).

Para promover la transferencia de anticuerpos a través de la placenta, debemos determinar el mejor momento para vacunar a las mujeres embarazadas. Los estudios han demostrado que a principios del tercer trimestre (la primera dosis a las 27–31 semanas, mediana: 9620 AU/ml), la transferencia de anticuerpos a través de la placenta es mayor que en el segundo trimestre (la primera dosis a las 19–26 semanas), 3970 AU/mL) y al final del tercer trimestre (la primera dosis a las 32-36 semanas, 6697 AU/mL). Sin embargo, otros estudios sugieren que la vacunación materna desde el segundo trimestre del embarazo en adelante puede ser la mejor opción para lograr el nivel más alto de anticuerpos en los recién nacidos. En la

actualidad, el momento óptimo de vacunación para mujeres embarazadas aún es incierto, y se necesita un estudio de seguimiento prospectivo con un tamaño de muestra más grande para determinarlo (Rasmussen & Jamieson, 2022).

Las pautas británicas cambiaron de la recomendación inicial de no recibir una vacuna COVID-19 durante el embarazo a alentar a las mujeres embarazadas a vacunarse. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. también recomiendan que las mujeres embarazadas y lactantes reciban las vacunas contra el COVID-19. Desde mayo de 2021, muchos países de Asia han comenzado a recomendar que las mujeres embarazadas se vacunen. Malasia ha sugerido que la vacunación se lleve a cabo después de las 14 a 33 semanas de embarazo. Tailandia y Singapur recomiendan que todas las mujeres embarazadas se vacunen contra el COVID-19 después de la semana 12 de embarazo. Sin embargo, China es más conservadora y no recomendará la vacunación de mujeres embarazadas hasta que se disponga de más datos sobre la seguridad de la vacunación para esta población. En México se recomienda la vacunación durante el embarazo y puerperio (Liu et al., 2022b).

11. Las vacunas recomendadas especialmente durante el embarazo son:

- *Vacuna antigripal inactivada*: se deben vacunar todas las mujeres embarazadas, en cualquier momento durante la gestación. La vacuna protege a las embarazadas de una enfermedad que puede revestir mayor gravedad en estas mujeres y también protege al recién nacido en sus primeros meses de vida. La protección del recién nacido se obtiene, en términos generales, con la vacunación desde la semana 16 de gestación (segundo trimestre).
- *Vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina de tipo adulto (dTpa)*: actualmente, se recomienda la administración de una dosis de dTpa en cada embarazo, a partir de la semana 27, pero preferentemente en la semana 27 o 28, independientemente de la historia previa de administración de esta vacuna, para la protección del bebé frente a la tos ferina. En embarazadas con alto riesgo de parto prematuro y clínicamente estables se puede valorar la vacunación a partir de la semana 20 de gestación. Las mujeres que no han recibido previamente ninguna dosis de dTpa y que no se han vacunado en el embarazo deberían recibir una dosis en el posparto inmediato. La vacunación en el tercer trimestre de embarazo proporciona una protección más rápida en la madre y en el recién nacido frente a la tos ferina que la vacunación posparto.
- *Vacuna frente a la COVID-19*: en el Acuerdo de la Comisión de Salud Pública del CISNS sobre Vacunación frente a COVID-19 en Mujeres Embarazadas, de 3 de agosto de 2021, se acordaron las siguientes recomendaciones frente a la COVID-19 en embarazadas, elaboradas en colaboración con la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME):

- Se recomienda la vacunación frente a la COVID-19 a las mujeres embarazadas. La vacuna evita complicaciones durante el embarazo, especialmente si existen factores de mayor riesgo, como pueden ser obesidad, edad mayor de 35 años, hipertensión arterial, diabetes o preeclampsia.
- No existe contraindicación para la vacunación frente a la COVID-19 en ningún trimestre del embarazo.
- Se debe facilitar que las mujeres embarazadas lleguen completamente vacunadas al periodo de máximo riesgo de complicaciones en caso de infección por COVID-19 (finales del segundo trimestre y tercer trimestre del embarazo).
- Se debe priorizar la vacunación de las mujeres embarazadas por su mayor riesgo frente a la COVID-19 fomentando estrategias de captación específicas para mujeres embarazadas.
- Se utilizarán vacunas de ARNm, independientemente de la edad de la gestante. Si la mujer tiene un esquema incompleto con Vaxzevria® se completará la pauta con una vacuna de ARNm.
- Es importante también que las personas del entorno de la embarazada estén correctamente vacunadas frente a la COVID-19.
- *Vacuna frente a la viruela del mono:* se acepta su uso en mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación en términos de profilaxis post-exposición. Aunque no existen datos específicos sobre la vacunación en menores de 18 años y mujeres embarazadas, la enfermedad puede ser más grave y causar secuelas. Se recomienda la utilización de un consentimiento informado en estos grupos de población tras realizar una evaluación individualizada del riesgo/beneficio.

En cuanto a los cribados que se realizan en la embarazada (si no se han llevado a cabo en la etapa de planificación del embarazo o preconcepcional):

- *Rubéola:* el cribado serológico prenatal frente a la rubéola está indicado en las embarazadas que carecen de una evidencia contrastada de inmunidad. En caso de aportar documentación fiable de haber recibido al menos una dosis de vacuna, y debido a la alta efectividad de la vacunación y la baja sensibilidad de las pruebas serológicas convencionales de IgG de rubéola, no se aconseja el análisis serológico gestacional. En caso de que el test sea negativo se vacunará tras el parto con al menos 1 dosis de TV.
- *Varicela:* en caso de que no tengan antecedentes de padecimiento de varicela o herpes zóster y no aporten documentación de vacunación. En caso

de que el test sea negativo se vacunará tras el parto con 2 dosis de vacuna con un intervalo mínimos de 4 semanas entre ellas.

- *Hepatitis B*: de forma sistemática en todas las embarazadas se realizarán los siguientes marcadores: AgHBs, anti-HBs, anti-HBc b. En caso de que exista riesgo elevado de exposición (exposición sexual, personas que se inyectan drogas, contacto de portador de AgHBs, infección con VIH o VHC, hepatopatías crónicas, trasplante de órgano sólido, trasplante de progenitores hematopoyéticos, recepción de hemoderivados o trabajador sanitario con riesgo ocupacional), se administrarán 3 dosis de la vacuna frente a la hepatitis B (0, 1 y 6 meses). Las mujeres HBsAg positivas deben ser controladas cuidadosamente para asegurar que el lactante recibe IGHB y comienza la serie de vacunación contra la hepatitis B a más tardar 12 horas después del nacimiento, y que el niño complete la serie de vacunas contra la hepatitis B. No existe riesgo conocido para el feto de la inmunización pasiva de las mujeres embarazadas con preparaciones de inmunoglobulinas.

12. Vacunas no recomendadas en el embarazo:

- *Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH)*: si se ha comenzado la pauta de vacunación, deben diferirse las dosis restantes hasta después del parto, aunque la administración de esta vacuna de forma inadvertida durante el embarazo no ha ocasionado efectos adversos. Sin embargo, existen pocos datos sobre seguridad en este periodo.

Vacuna frente a la fiebre amarilla: las mujeres embarazadas deben ser advertidas contra los viajes a zonas rurales de países endémicos. Sin embargo, en los casos de viajes ineludibles, la mujer debe ser vacunada. Valorar riesgo/beneficio(Liu et al., 2022a; Valdés-Bango et al., 2020).

En una revisión sistemática concluye que recibir dos dosis de una vacuna de ARNm contra el COVID-19 durante el embarazo puede ayudar a prevenir la hospitalización de bebés menores de 6 meses.

Para considerar la inmunidad materna para la protección de los bebés, necesitamos datos para comprender la cinética y la duración de los anticuerpos maternos en los bebés, así como su actividad neutralizadora y su eficacia contra la COVID-19.

Sin embargo, persisten algunos problemas: no está claro cuál es el mejor momento para que las madres se vacunen para proteger a los recién nacidos; la tasa de transferencia de anticuerpos maternos y la duración y el nivel de transferencia de anticuerpos maternos en lactantes también requieren más datos.

Los datos necesarios para determinar hasta qué punto los anticuerpos maternos protegen a los recién nacidos lactantes siguen siendo insuficientes; si estos anticuerpos tienen efectos adversos potenciales sobre la respuesta inmunitaria activa de los recién nacidos y cuánto pueden ayudar a proteger a los bebés de la infección por SARS-CoV-2, enfermedades graves, y la muerte tampoco está clara.

Necesitamos explorar mecanismos desconocidos que puedan afectar el proceso de transferencia de anticuerpos de madre a hijo. Por lo tanto, en el contexto de la actual pandemia de COVID-19, se debe recopilar información a través de estudios prospectivos o longitudinales bien diseñados para proporcionar una base científica para la implementación segura y eficaz de las estrategias de vacunación materna y pediátrica (Liu et al., 2022a)

En el momento de la epidemia, recibir una dosis adicional de la vacuna COVID-19 en el tercer trimestre resultó en un IgG-GMC más alto en comparación con el segundo trimestre. Se lograron niveles relativamente más altos de IgG-GMC materna y de cordón después de la vacunación que después de la infección. Las mujeres infectadas durante o antes del primer trimestre podrían beneficiarse de una dosis adicional en el tercer trimestre para prevenir la infección periparto y para inmunizar pasivamente a su recién nacido. Los niveles más altos de IgG-GMC materna en el período Ómicron sugieren inmunidad híbrida (Abu Shqara et al., 2023).

13. Covid-19 y fertilidad humana

Diversas sociedades científicas de Medicina Reproductiva aconsejan que todas las pacientes que se encuentren en algún tratamiento de fertilidad o planeen un tratamiento, incluso si no cumplen con los criterios de diagnóstico para la infección por COVID-19, deben evitar quedar embarazadas. Para las pacientes que ya están en tratamiento iniciado, se sugiere considerar un embarazo diferido con criopreservación de ovocitos o embriones para su posterior transferencia.

La American Society for Reproductive Medicine (ASRM) publicó algunas recomendaciones el 17 de marzo y, posteriormente las actualizó el 30 de marzo de 2020, entre las que se incluyen:

- Suspender cualquier nuevo ciclo de tratamiento de fertilidad, incluyendo técnicas de baja complejidad: inducción de la ovulación, inseminación intrauterina, o de alta complejidad: ciclos de fertilización in vitro incluyendo capturas o transferencias de embriones en fresco o congelados.
- Se puede continuar atendiendo a pacientes que actualmente están en un ciclo ya iniciado o que requieren estimulación urgente o criopreservación de gametos por alguna indicación médica. Esta recomendación es para

pacientes que vayan a requerir terapia gonadotropina y no se considera urgencia la paciente con baja reserva ovárica.

- Deben suspenderse todas las cirugías electivas para diagnóstico o tratamiento de infertilidad.
- En la actualidad es posible la medicina a distancia, que puede ser una herramienta fundamental para comenzar o continuar la evaluación y educación de los pacientes, incluido el desarrollo de planes de tratamiento.

Cada centro que continúe en funcionamiento por casos urgentes deberá contar con las medidas de seguridad aprobadas por el CDC: participación mínima de personal auxiliar (la indispensable necesaria), permitir que el personal trabaje desde su hogar e implementar controles de salud obligatorios al ingreso de los pacientes a la clínica que deben ser atendidos en persona. Todo el personal debe cumplir con las rigurosas prácticas de desinfección. Esa evaluación de salud debe incluir controles de temperatura, provisión de cubrebocas, higiene obligatoria de manos y políticas de distancia social de al menos 2 metros.

En nuestro país, la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción (AMMR) publicó un manual en el que incluye diferentes recomendaciones en cuanto al cierre y manejo de clínicas de reproducción asistida, dependiendo de la fase epidemiológica en la que se encuentre el país:

En la fase I se puede continuar con tratamiento ya establecido, a excepción de las pacientes con infección por Covid-19. Fase II: se recomienda suspender el inicio de tratamientos electivos, a excepción de la necesidad urgente de criopreservación por tratamientos de quimioterapia o radioterapia, no se considera un tratamiento de urgencia en pacientes mayores de 35 años. Todos los procedimientos quirúrgicos electivos, como es el caso de la histeroscopia y laparoscopia, entre otros, deben suspenderse.

El único artículo publicado a la fecha en relación con el efecto de COVID-19 en la reproducción asistida es por los biólogos italianos La Marca y Nelson, en donde su primer caso positivo se reportó el 30 de enero de 2020, se continuó dando servicios de reproducción asistida hasta la publicación de las recomendaciones por las asociaciones internacionales. En este escrito reportan algunas medidas contempladas durante este tiempo, como la realización de una encuesta telefónica previa a la consulta de síntomas de sospecha de infección. Se trató de minimizar las citas médicas presenciales y sustituirlas por medicina a distancia, disminuir el tiempo de espera entre las consultas, solicitando a las pacientes permanecer en su vehículo hasta que fuera la hora exacta de su consulta. La pandemia sobrepasó la capacidad de los servicios sanitarios de ese país y, por tal motivo, diferentes organizaciones mundiales han publicado algunas recomendaciones para las clínicas y centros de reproducción asistida (Kably-Ambe A, 2020).

Tanto los hombres como las mujeres, especialmente las mujeres embarazadas, no tienen problemas de fertilidad ni aumentan los resultados adversos del embarazo después de la vacunación y, en particular, los beneficios de los anticuerpos

maternos transferidos a través de la placenta superan cualquier riesgo conocido o potencial (Chen et al., 2021).

14. Transferencia placentaria de anticuerpos maternos contra el sars-cov-2

La transferencia placentaria de IgG, preferentemente IgG1, de la madre al feto generalmente comienza en el segundo trimestre y alcanza su punto máximo durante el tercer trimestre, por lo que las concentraciones de anticuerpos en el lactante a menudo superan las de la madre en el momento del nacimiento. Estos luego decaen rápidamente en el transcurso de los primeros meses de vida, dejando una ventana de vulnerabilidad a las enfermedades infecciosas antes de que los bebés puedan generar efectivamente sus propios anticuerpos. El concepto de vacunación materna es aumentar los títulos de anticuerpos durante el embarazo para que los títulos más altos persistan durante más tiempo en el bebé, cerrando así esta ventana de vulnerabilidad. Las inmunizaciones maternas de rutina que se recomiendan en los EE. UU. incluyen influenza y tétanos, difteria y tos ferina y, a nivel mundial, la administración de toxoide tetánico a la madre prácticamente ha eliminado el tétanos neonatal(Boonyaratanakornkit & Chu, 2019a).

La transferencia de anticuerpos a través de la placenta se produce a través del receptor gamma Fc neonatal (FcRn), específicamente para IgG. La IgG materna se somete a endocitosis en el sincitiotrofoblasto. La unión de anticuerpos al receptor gamma Fc neonatal dentro del endosoma depende del pH y ocurre solo en un ambiente ácido. Esto luego se transfiere a la circulación fetal, donde a un pH fisiológico, la IgG se disocia de FcRn(Boonyaratanakornkit & Chu, 2019b).

Muchos factores afectan la transferencia de anticuerpos, incluido el momento del embarazo, la subclase de IgG y las infecciones crónicas como la malaria y el VIH. Hay muy pocos anticuerpos en la circulación fetal al comienzo del segundo trimestre, 50 % al final del segundo trimestre y más del 100 % al nacer a término en los bebés. La gran mayoría de la transferencia transplacentaria de anticuerpos ocurre para IgG1, seguida de IgG2 y luego IgG3 y 4. Las vacunas a base de proteínas, como la del tétanos, tienden a inducir predominantemente IgG1, mientras que las vacunas de polisacáridos, como la del neumococo, tienden a inducir IgG2. Exposición al VIH en el útero también disminuye los títulos de anticuerpos específicos de la vacuna para Haemophilus influenzae tipo B, tos ferina, neumococo y tétanos en bebés no infectados (HEU) expuestos al VIH al nacer. Estos bebés aún pudieron generar una respuesta robusta de anticuerpos a las vacunas infantiles de rutina después del nacimiento, posiblemente debido a que tenían menos interferencia de los anticuerpos maternos(Boonyaratanakornkit & Chu, 2019b).

En otros estudios, los bebés con UME también tenían títulos de anticuerpos más bajos al nacer después de la vacunación materna contra la influenza pandémica H1N1 y la influenza estacional. La infección por malaria en la placenta también puede afectar la transferencia de anticuerpos, con una correlación entre niveles más altos de parasitemia placentaria y niveles más bajos de IgG específica contra el tétanos del cordón umbilical. Alternativamente, estudios más recientes sugieren que

la hipergammaglobulinemia materna en lugar de la malaria placentaria interfiere con el transporte de anticuerpos, posiblemente a través de la saturación de FcRn placentario(Boonyaratanakornkit & Chu, 2019b).

Un estudio multicéntrico en el que las parturientas que se presentaban para el parto se reclutaron en 8 centros médicos de Israel y se asignaron a 3 grupos de estudio: vacunadas (n = 86); SARS-CoV-2 confirmado por PCR infectados durante el embarazo (n = 65), y controles no infectados no vacunados (n = 62). Se recogieron muestras de sangre materna y fetal de las parturientas antes del parto y del cordón umbilical después del parto, respectivamente. Los títulos de sueros IgG e IgM se midieron utilizando el panel de antígeno Milliplex MAP SARS-CoV-2 (para S1, S2, RBD y N)(Beharier et al., 2021).

La vacuna de ARNm BNT162b2 provoca una fuerte respuesta IgG humoral materna (anti-S y RBD) que atraviesa la barrera de la placenta y se acerca a los títulos maternos en el feto dentro de los 15 días posteriores a la primera dosis. La proporción de anticuerpos anti-COVID-19 materno-neonatal no difirió al comparar la sensibilización (vacuna versus infección). La tasa de transferencia de IgG al nacer fue significativamente menor para la infección del tercer trimestre en comparación con la infección del segundo trimestre. Por último, se detectó respuesta de IgM fetal en 5 neonatos, todos en el grupo infectado(Beharier et al., 2021).

Basado en análisis serológicos al momento del parto, las tasas de transmisión de IgG a los antígenos S1, S2, RBD y N fueron significativamente más altas en las participantes con PCR positiva para el SARS-CoV-2 antes de la semana gestacional 30 (n = 25), en comparación con la semana gestacional >30 (n = 21) (Prueba de suma de rangos de Wilcoxon. S1, P = 0,0013; S2, P = 0,0231; RBD, P = 0,0010; N, P = 0,0003). Se muestra aquí una respuesta inmune humoral materna robusta junto con un aumento de anticuerpos protectores en la circulación fetal tan pronto como 15 días después de la primera vacunación con ARNm de BNT162b2. Además, infección por SARS-CoV-2 a mitad del embarazo da como resultado una inmunidad humoral materna y fetal prolongada que se presenta en el momento del parto(Beharier et al., 2021).

Los anticuerpos del SARS-CoV-2 pueden transmitirse a los recién nacidos a través de la placenta materna, pero la tasa de transferencia es más baja de lo esperado y la capacidad de neutralización se reduce significativamente. El nivel de anticuerpos en los recién nacidos disminuye gradualmente o desaparece con el tiempo. En cuanto a los factores que afectan la tasa de transferencia y la duración de los anticuerpos maternos contra la COVID-19, Flannery et al. afirmó que la concentración de IgG en sangre de cordón se correlacionó positivamente con la concentración de IgG materna ($r = 0,886$, $p < 0,001$); esta conclusión también fue confirmada por Joseph y Rathberger et al. Sin embargo, aún no está claro si la duración del intervalo entre la infección de la madre con SARS-CoV-2 y el parto está relacionada con la tasa de transferencia de anticuerpos maternos. Flannery y Rathberger et al. encontró una correlación entre ellos, pero Joseph llegó a la conclusión opuesta. Además, otro estudio se centró en factores como la expresión de FcRn, la subclase de IgG, la estructura del antígeno y la glicosilación de IgG, que

pueden estar relacionados con la transferencia específica de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (Beharier et al., 2021).

El seguimiento de los bebés nacidos de mujeres embarazadas reveló que la mayoría de los bebés nacidos de madres que habían recibido la vacuna contra el COVID-19 todavía tenían anticuerpos persistentes después de seis meses. En comparación con las mujeres embarazadas infectadas con el SARS-CoV-2, los títulos de anticuerpos maternos transmitidos al feto por mujeres embarazadas vacunadas estuvieron presentes en niveles más altos y fueron más duraderos. De manera similar, la transferencia placentaria de anticuerpos juega un papel importante en los títulos de anticuerpos maternos en los recién nacidos, con una tasa de transferencia de IgG promedio de $1,0 \pm 0,6$ en 27 mujeres embarazadas vacunadas durante el embarazo, que es ligeramente inferior a la tasa de transferencia de IgG de vacunación contra la tos ferina informada. En el estudio de Zdanowski, la tasa promedio de transferencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 fue de $1,28 \pm 0,798$. Por lo tanto, necesitamos datos adicionales para determinar la tasa de transferencia placentaria del anticuerpo contra el SARS-CoV-2 (Liu et al., 2022a).

También se deben investigar los factores y mecanismos que afectan la tasa y la cantidad de transferencia placentaria de anticuerpos maternos, ya que esta información es de gran importancia para mejorar la tasa de transferencia de anticuerpos maternos y proteger a los bebés de la infección por COVID-19 (Liu et al., 2022a).

15. Transferencia de anticuerpos placentarios específicos de SARS cov-2 comprometida

La transferencia específica de SARS-CoV-2 se vinculó con perfiles alterados de glicosilación de anticuerpos contra SARS-CoV-2 y fue rescatada parcialmente por aumentos inducidos por infección en IgG y aumento de la expresión placentaria de FCGR3A (Atyeo et al., 2021).

Los recién nacidos dependen de la transferencia de inmunoglobulina G (IgG) materna a través de la placenta para protegerse contra los patógenos. Para la mayoría de los patógenos, los títulos de IgG en el cordón umbilical son más altos que en la sangre materna, debido al transporte endosomal de IgG a través de la barrera celular del sincitiotrofoblasto desde circulación materna a fetal. Estos anticuerpos son transferidos por el receptor Fc neonatal (FcRn), que se encuentra en altas concentraciones en el sincitiotrofoblasto placentario. La transferencia de IgG placentaria comienza durante el primer trimestre, pero aumenta exponencialmente durante el embarazo, y la mayor parte de la transferencia ocurre durante el tercer trimestre. Estudios recientes apuntan a la transferencia selectiva de IgG a través de la interfaz materno-fetal según la subclase y el perfil de Fc-

glicano. Entre las subclases de IgG, los anticuerpos IgG1 se transfieren preferentemente, seguidos de IgG3, IgG2 e IgG4. La glicosilación de anticuerpos, una modificación postraducciona, afecta la transferencia de IgG a través de la placenta. Entre los anticuerpos IgG1, los anticuerpos galactosilados se transfieren preferentemente, posiblemente como resultado de una unión mejorada tanto al FcRn placentario como al FCGR3, lo que permite la transferencia selectiva de subpoblaciones de anticuerpos específicos para armar neonatos. con mayor eficacia en el contexto de la exposición a patógenos. Informes recientes han demostrado cambios inducidos por la infección en los perfiles de Fc-glicanos en individuos infectados con SARS-CoV-2, lo que plantea la posibilidad de que la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo influya en la calidad de la inmunidad transferida. Sin embargo, el impacto de la glicosilación alterada en la transferencia de anticuerpos materno-neonatal sigue sin estar claro (Atheyo et al., 2021).

Estas tasas de transferencia inferiores a las esperadas sugieren que las características de novolos anticuerpos generados en el contexto de una infección aguda, como el perfil de glicosilación, pueden conducir a una transferencia placentaria menos eficiente. Sin embargo, el mecanismo preciso de estas alteraciones en la transferencia de anticuerpos a la placenta en el contexto de una infección reciente no se conoce y aún no se ha dilucidado en la infección materna por SARS-CoV-2 (Atheyo et al., 2021).

Además, mientras que los niveles más altos de IgG en mujeres con COVID se asociaron con una transferencia placentaria comprometida de anticuerpos específicos de HA, los aumentos en la IgG total y la colocalización placentaria de FCGR3A con FcRn jugaron un papel compensatorio en el aumento de la transferencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en todo el COVID-19 + (Atheyo et al., 2021).

Además, en un segundo conjunto independiente de pares de madre: cordón, se confirmó la transferencia comprometida de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en madres infectadas durante el tercer trimestre. Curiosamente, este defecto fue exclusivo de la infección del tercer trimestre, ya que se observó una transferencia eficiente de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en las madres infectadas durante el segundo trimestre. Además, en la cohorte infectada en el tercer trimestre, el tiempo desde la infección no tuvo un efecto significativo en las tasas de transferencia (Atheyo et al., 2021).

En conjunto, estos datos muestran que la infección materna por SARS-CoV-2 en el tercer trimestre tiene un profundo impacto en la transferencia de anticuerpos neonatales específicos de SARS-CoV-2 en comparación con la transferencia de otros anticuerpos específicos de patógenos (Atheyo et al., 2021).

Estudios previos sugieren que la placenta transfiere preferentemente anticuerpos digalactosilados. Sin embargo, la transferencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 apuntó consistentemente a una transferencia mejorada de anticuerpos específicos de picos agalactosilados/afucosilados. Para comprender esta selección basada en el contenido de fucosa, a continuación, analizamos el patrón de fucosilación en

anticuerpos con diversos grados de galactosilación. Mientras que el nivel de fucosilación se conservó en los anticuerpos a granel galactosilados en madres con COVID + y COVID-, los anticuerpos específicos de pico agalactosilados mostraron una tendencia hacia una disminución de la proporción de fucosilación. Por el contrario, la fucosilación fue significativamente mayor en las subpoblaciones de anticuerpos galactosilados. Por lo tanto, aunque los anticuerpos maternos específicos de pico exhiben una galactosilación mejorada, estos glicanos también contienen altos niveles de fucosa, lo que puede reducir la probabilidad de transferencia en el contexto de la transferencia transplacentaria colaborativa de FcRn y FCGR3A (Atyeo et al., 2021).

16. Métodos de detección de anticuerpos

Un anticuerpo es una proteína producida por el sistema inmunitario en respuesta a un antígeno. Cada anticuerpo tiene sitios que pueden unirse solo a un tipo específico de antígeno para eliminarlo del cuerpo. Esta especificidad está determinada por regiones determinantes complementarias (CDR), localizadas en el extremo N del anticuerpo. Los anticuerpos también se denominan inmunoglobulinas (Ig). Existen cinco clases de anticuerpos; IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, que se distinguen por regiones C-terminales. La IgM es el primer anticuerpo que se produce durante una infección, mientras que la IgG es la más común y abundante en el suero. Los anticuerpos se secretan en la mucosa y la sangre; aquí, neutralizan los patógenos al unirse a los antígenos e inactivarlos. Por lo tanto, la neutralización de anticuerpos evita que el virus infecte la célula. Una prueba de anticuerpos puede medir la presencia y concentración de los niveles de IgG e IgM en las muestras de sangre/suero/plasma para determinar si el cuerpo está luchando contra un patógeno, por ejemplo, un virus contagioso. Se puede producir en el laboratorio un antígeno "recombinante" que imita al virus, y se pueden producir anticuerpos con afinidad de unión a un objetivo específico mediante el uso de estos patógenos artificiales. Las pruebas de anticuerpos más comunes se basan en ensayos de tipo de flujo lateral (LFA) y ensayos de tipo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)(Yüce et al., 2021c).

17. Durabilidad de los anticuerpos

La durabilidad de Abs es un tema importante de interés para la inmunidad protectora contra el SARS-CoV-2 para personas previamente infectadas, vacunadas o con inmunidad híbrida. Las respuestas Ab agudas son generadas principalmente por las células B que se diferencian en células plasmáticas de vida corta (BPC de vida corta). Estos B PC de corta duración solo viven unos pocos días. La proteína IgG tiene una vida media larga de 21 a 28 días en la sangre y, por lo tanto, una respuesta de B PC grande y de corta duración puede dar lugar a títulos de anticuerpos detectables en la sangre durante meses. B PC de larga duración puede sobrevivir durante muchos años produciendo grandes cantidades de Abs diariamente. Los B

PC de larga vida son típicamente el producto de las células B del centro germinal (Yüce et al., 2021c).

18. Durabilidad del anticuerpo a la infección

La gran mayoría de las personas infectadas con SARS-CoV-2 se seroconvierten y desarrollan nAbs (91%–99%). Mientras que los títulos de nAb disminuyen durante los primeros meses posteriores a la infección, los títulos de nAb se estabilizan entre 4 y 6 meses después de la infección, con poca evidencia de disminución a partir de entonces. Después de la fase de descomposición inicial (dominada por BPC de corta duración), la estimación de SARS-CoV-2 nAb $t_{1/2}$ es de 254 días. Los títulos de NAb son detectables en aproximadamente el 80 %–90 % de las personas infectadas con SARS-CoV-2 a los 6 y 12 meses posteriores a la infección. Sin embargo, los títulos de nAb del SARS-CoV-2 en personas previamente infectadas son relativamente bajos, lo que genera un mayor interés en comprender todos los demás compartimentos de la memoria inmunitaria. Los títulos de nAb en personas previamente infectadas son relativamente bajos. Esto provocó la preocupación de que los títulos bajos de nAb circulantes serían insuficientes para la protección y aumentó el interés en definir otras ramas de inmunidad potencial al SARS-CoV-2, como las células T. Sin embargo, la memoria inmunológica en general en individuos previamente infectados fue sólida, lo que llevó a la conclusión de que la inmunidad natural probablemente fue suficiente para prevenir reinfecciones de gran preocupación clínica en la mayoría de las personas durante años (Yüce et al., 2021c).

19. Durabilidad de los anticuerpos a la vacunación

Dos dosis de una vacuna de ARNm de COVID-19 son increíblemente exitosas para obtener títulos altos de nAbs. Sin embargo, la mayor deficiencia de las vacunas mRNA COVID-19 ha sido que los títulos de nAb disminuyen continuamente durante un período de meses. En un gran estudio de 2600 receptores de la vacuna BNT162b2 de 2 dosis en Israel, RBD IgG disminuyó continuamente durante 7 meses desde el pico después de la segunda dosis, con una reducción de 16 veces en RBD IgG desde el pico 199. En ese estudio, se compararon directamente una cohorte vacunada y una cohorte previamente infectada; los títulos de RBD IgG disminuyeron considerablemente en los individuos vacunados, pero se mantuvieron en gran medida estables en los individuos previamente infectados. Los títulos de 199 NAb y RBD IgG disminuyeron de manera similar cinco veces y 10 veces con respecto a la vacuna mRNA-1273 desde el pico durante 6 meses después de la segunda dosis, terminando con niveles bajos pero detectables de nAbs en el 100 % de los sujetos. También se observaron disminuciones de nAb de nueve a 10 veces para una dosis baja (25 µg) de la vacuna mRNA-1273 mRNA COVID (en lugar de 100 µg), comparable a la dosis de BNT162b2 (30 µg), lo que indica que la durabilidad de las respuestas Ab a las vacunas de ARNm de 2 dosis es consistente y la cinética no está determinada por la dosis de la vacuna, aunque la magnitud absoluta de la respuesta Ab es mayor con una mayor dosis de vacuna (Tan et al., 2022).

Las células plasmáticas de larga vida específicas para el pico de SARS-CoV-2 son detectables en la mayoría de las personas 6 meses después de la vacunación con ARNm de 2 dosis, sin embargo, dado que los títulos de nAb y RBD IgG continúan disminuyendo durante al menos 8 meses después de la vacunación con ARN de 2 dosis, estos BPC de vida prolongada aparentemente representan frecuencias bajas o no tienen la durabilidad observada para los BPC generados por otras exposiciones a antígenos(Tan et al., 2022).

Debido a la caída abrupta en los títulos de nAb durante 6 a 8 meses después de dos dosis, y la aparición de COV Delta y Ómicron, se han implementado regímenes de vacunas de ARNm de 3 dosis como norma en muchos países (es decir, régimen de 2 dosis más un “refuerzo” aproximadamente a los 6 meses). Los resultados de individuos previamente infectados que fueron aclarados demostraron que el sistema inmunitario humano es capaz de generar respuestas Ab duraderas al SARS-CoV-2, y la inmunidad híbrida también demostró que el sistema inmunitario humano es claramente capaz de generar títulos elevados de nAb al SARS-CoV-2. Además, muchas vacunas son regímenes de tres dosis, y los Ab duraderos solo se desarrollan después de la tercera dosis. Teleológicamente, se puede considerar que esto se debe a que el sistema inmunitario realiza un análisis de costo-beneficio de memoria duradera a cada exposición a antígeno. Las respuestas duraderas de Ab durante 10 años o más tienen un alto compromiso de costo de recursos calóricos, mientras que las respuestas duraderas de Las células B Memoria o células T tienen costos calóricos significativamente más bajos. Como tal, con frecuencia se requieren múltiples exposiciones a antígenos para desencadenar respuestas de anticuerpos duraderas significativas(Tan et al., 2022).

Las respuestas agudas de Ab a una tercera dosis de vacuna de ARNm fueron fuertes, con títulos pico de nAb superiores a los de la inmunización de 2 dosis. Dos estudios encontraron títulos de nAb mucho más duraderos a los 4 o 6 meses después de una tercera dosis de vacuna de ARNm en comparación con dos dosis. Los títulos de NAb contra Ac SARS-CoV-2 solo se redujeron 1,6 veces para la vacuna BNT162b2 a los 4 meses y 2,3 veces para la vacuna mRNA-1273 a los 6 meses después de una tercera dosis. Esos hallazgos indican una sólida producción de Ab de larga duración después de 3 dosis. Sin embargo, no todos los resultados concuerdan. En el estudio de los vacunados con mRNA-1273, hubo una discordancia sustancial entre la durabilidad de los nAbs contra Ac SARS-CoV-2 u Ómicron, con nAbs contra Ac SARS-CoV-2 solo disminuyendo 2,3 veces después de 6 meses, pero los nAbs contra Ac SARS-CoV-2 Ómicron declinando 6,3 veces. En un tercer estudio, de una población israelí que recibió la vacuna BNT162b2, Ac SARS-CoV-2 nAbs disminuyó 5,5 veces durante aproximadamente 4 meses después de 3 dosis. Por lo tanto, las conclusiones sobre la durabilidad de Abs después de la vacunación con ARNm de 3 dosis siguen siendo inciertas(Tan et al., 2022).

Las vacunas COVID-19 a base de proteínas se dividen en dos categorías, vacunas de pico recombinante, como NVX-CoV2373, y vacunas de virus inactivados como BBV152 y Sinovac. Se dispone de datos mínimos sobre la durabilidad de Ab para las vacunas inactivadas. NVX-CoV2373 genera títulos significativos de nAb

después de dos dosis. Los títulos de nAb 6 meses después de la segunda dosis son aproximadamente equivalentes entre las personas que reciben las vacunas NVX-CoV2373, mRNA-1273 o BNT162b2, lo que sugiere que los títulos altos de nAb pueden disminuir después de 2 dosis de NVX-CoV2373(Tan et al., 2022).

Las estrategias de combinación de vacunas podrían potencialmente provocar respuestas Ab más duraderas. Hay datos limitados disponibles sobre la memoria inmunitaria después de la vacunación mixta y combinada. Dado que los títulos máximos de nAb son más altos con la vacunación de 2 dosis de ARNm o proteína recombinante en comparación con las vacunas adenovirales, pero que las vacunas adenovirales pueden provocar respuestas de anticuerpos más estables a los 6 meses, es plausible que los enfoques combinados puedan combinar lo mejor de ambos y dan como resultado títulos de nAb duraderos de mayor nivel. Esto también puede ser relevante para los refuerzos(Tan et al., 2022).

Con respecto a los Ab locales en el tracto respiratorio y la mucosa oral, las vacunas de ARNm provocan algo de IgA circulante. IgA e IgG son detectables en saliva e hisopos nasales en una fracción de individuos vacunados, pero tanto la IgA como la IgG disminuyen sustancialmente en el transcurso de 6 meses después de la vacunación con ARNm de 2 dosis, lo que refleja las disminuciones en la circulación de IgG e IgA. En primates no humanos inmunizados, RBD IgG e IgA en lavado bronco alveolar y frotis nasales se correlacionaron directamente con los niveles circulantes de IgG e IgA. Explorar el desarrollo de vacunas intranasales es de gran interés para mejorar potencialmente la memoria inmunológica de la mucosa(Tan et al., 2022).

20. Durabilidad de los anticuerpos en la inmunidad híbrida

La característica más destacada de la inmunidad híbrida es la impresionante mejora en los títulos de nAb y la amplitud de la neutralización de las variantes del SARS-CoV-2. En algunas personas, los títulos de nAb de SARS-CoV-2 aumentan 100 veces después de una sola vacunación con ARNm. Igualmente, impresionante, los nAb no solo pueden neutralizar todas las variantes conocidas del SARS-CoV-2, incluido Ómicron, sino que también pueden neutralizar una especie viral diferente, el SARS-CoV. Las células B_{Mem} y las células T CD4 de memoria son la base de estos resultados impresionantes. Si bien los títulos de nAb circulantes suelen ser bajos en individuos previamente infectados, sin mucha evidencia de amplitud, algunas células B_{Mem} de esos mismos individuos codifican Abs con una potencia y amplitud impresionantes. Esas células B_{Mem} luego se recuperan después de la vacunación para generar una respuesta anamnésica Ab, ahora compuesta por Abs capaces de neutralizar la amplitud contra los VOC como Ómicron, e incluso neutralizar el SARS-CoV, independientemente de la gravedad original de COVID-19(Boonyaratanakornkit & Chu, 2019b).

La inmunidad híbrida también puede ocurrir en el orden inverso (vacunación y luego infección) con un título similarmente alto y respuestas amplias de nAb, independientemente de si la infección fue alfa, delta u Ómicron, e independientemente de la gravedad de la enfermedad. Estas respuestas se derivan

nuevamente de células B_{Mem}, en este caso células B_{Mem} generadas en respuesta a la vacunación(Boonyaratanakornkit & Chu, 2019b).

La durabilidad de Ab a los 6 meses es sólida en la mayoría de las personas con inmunidad híbrida, medida por los títulos de nAb. Los títulos de NAb se mantuvieron estables en la mayoría de los individuos con inmunidad híbrida, disminuyeron menos del doble en 6 meses. Cabe destacar que los títulos de unión a RBD exhibieron mayores disminuciones, por razones poco claras. Después de 6 meses, las personas con inmunidad híbrida mantuvieron títulos de nAb cinco a 17 veces más altos contra el SARS-CoV-2 ancestral, Beta o Delta en comparación con las personas que fueron vacunadas con ARNm de 2 dosis; En comparación con las personas que previamente se infectaron solas, las personas con inmunidad híbrida mantuvieron títulos de nAb de 10 a 51 veces más altos contra el SARS-CoV-2 ancestral, Beta, Delta u Ómicron(Boonyaratanakornkit & Chu, 2019b).

Se encuentran RBD IgG e IgA nasales más altas en individuos con inmunidad híbrida (ya sea inf+vax o vax+inf) cuando se toman muestras hasta 10 meses después de la vacunación.

21. Diagnóstico de covid-19

1 Manifestaciones clínicas

La revista de Ginecología y obstetricia de México menciona que Wu YC y colaboradores encontraron que incluso 98% de los pacientes tenían fiebre, 76% tos seca, 44% fatiga y mialgias y 55% disnea(Kably-Ambe A, 2020).

Otros menos específicos reportados son: dolor de garganta, rinorrea, hemoptisis, dolor de pecho, diarrea, náusea, cefalea y confusión. Los síntomas suelen ser progresivos, con un tiempo medio de ingreso hospitalario de 7 días y disnea al octavo día, síndrome de dificultad respiratoria al noveno día y necesidad de ventilación mecánica al décimo día, en los casos graves(Kably-Ambe A, 2020).

De acuerdo con el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, Georgia, el espectro de la gravedad abarca desde casos asintomáticos hasta críticos. La mayor parte de las infecciones no serán graves. De 44,500 infecciones confirmadas 81% fueron leves, 14% graves (neumonía, disnea, hipoxemia) y críticas 5% (insuficiencia respiratoria o insuficiencia multiorgánica). La gravedad de la infección se ha relacionado con factores de riesgo: enfermedades crónicas previas (hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedad vascular), edad (mayores de 65 años) y estado inmunitario deprimido. Según la OMS, la recuperación sobreviene alrededor de dos semanas después en enfermedad leve y de 3 a 6 semanas en los casos graves(Kably-Ambe A, 2020).

2 Caso sospechoso de covid-19

El comité nacional para la vigilancia epidemiológica (CONVE), a partir del 23 de marzo de 2020 definió:

- Caso sospechoso: paciente de cualquier edad, que en los últimos 7 días manifestó al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre, cefalea, acompañados de uno de los siguientes signos o síntomas: disnea, artralgias, mialgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico.

Puesto que la paciente embarazada se clasifica dentro de un grupo vulnerable (aunque no haya evidencia de riesgo de contagio o complicaciones), todo caso sospechoso de infección por SARS-CoV-2 deberá ser enviado a una unidad de referencia COVID para realizar la prueba molecular y establecer el diagnóstico de SARS-CoV-2 (Martínez-Portilla RJ, 2022).

Según el Protocolo de la Federación Mexicana de Colegios de Ginecología y Obstetricia, el Triage en el embarazo tiene como objetivo tres puntos fundamentales:

Determinar si la paciente requiere atención respiratoria inmediata por síntomas graves.

Determinar si la paciente es un caso sospechoso de infección por SARS-CoV-2 y requiere su envío a un centro COVID para efectuar una prueba molecular.

Determinar si existen riesgo obstétrico y sospecha de infección por SARS-CoV-2 que amerite su envío a un hospital COVID con atención obstétrica.

La paciente con sospecha de SARS-CoV-2 o prueba molecular positiva deberá clasificarse como "grave o no grave". Las pacientes graves requerirán hospitalización y las no graves podrán enviarse a su hogar, con auto vigilancia y aislamiento (Martínez-Portilla RJ, 2022).

3 Caso no grave de COVID y embarazo

La paciente podrá enviarse a su domicilio, con auto vigilancia clínica (fiebre, tos, cefalea) y datos de alarma obstétrica; incluso pedirle que se mantenga en cuarentena durante 30 días, con tratamiento sintomático con paracetamol (500 mg cada 8 horas) (Martínez-Portilla RJ, 2022).

4 Caso grave COVID y embarazo

Cuando la prueba molecular es positiva para SARS-CoV-2 y expresa alguno de los siguientes criterios: fiebre persistente $> 39^{\circ}\text{C}$ aun con la prescripción de paracetamol, radiografía de tórax con signos de neumonía y comorbilidades: hipertensión arterial crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes pregestacional, inmunosupresión (trasplantada, infección por el VIH con < 350

CD4), tratamiento prolongado con corticoides (más de dos semanas), 1 punto o más en la escala de gravedad de CURB-65(Martínez-Portilla RJ, 2022).

5 Procedimientos diagnósticos en las gestantes que cumplan criterios de ingreso

Muestras respiratorias. Realizar un frotis nasofaríngeo para confirmación de la infección por COVID-19 mediante PCR. En temporada de gripe, obtener otra muestra para descartar gripe y VRS. En casos de alta sospecha clínica de infección y PCR negativa en frotis nasofaríngeo, considerar la toma de una muestra del tracto respiratorio inferior (esputo o lavado bronco alveolar)(Valdés-Bango et al., 2020).

Radiografía de tórax. Si se considera necesario también se podrá realizar una TAC torácica o una ecografía pulmonar. Emplear cuando sea necesario medidas de protección fetal (delantal abdominal). La periodicidad de su realización durante el ingreso dependerá de la evolución respiratoria y se repetirá siempre antes del alta domiciliaria(Valdés-Bango et al., 2020).

Electrocardiograma basal, que debe repetirse a las 48h si se iniciaran tratamientos que puedan alargar el intervalo QT (p.ej., hidroxiclороquina, azitromicina o lopinavir/ritonavir). Posteriormente se repetirá si se detectan alteraciones en el primer control, en pacientes con trastornos del ritmo y en aquellas con FG<50ml/ml.

Muestra de sangre para hematología, bioquímica, coagulación y marcadores de severidad (ferritina, troponina-I, dímero-D teniendo en cuenta que este último puede estar

incrementado 2-3 veces en el tercer trimestre de gestación) y procalcitoninas se sospecha sobreinfección bacteriana. Se recomienda asimismo solicitar serologías de VIH, VHB al ingreso, así como valorar la determinación de Quantiferón en los casos en que se considere oportuno, debido a que los fármacos utilizados para tratar la infección por COVID-19 pueden tener efectos sobre estas infecciones. Si la evolución es correcta, la periodicidad de control analítico se establecerá según criterio clínico, repitiéndose siempre antes de decidir el alta. A los 7-10días del inicio de los síntomas se solicitarán las poblaciones celulares CD4/CD8 y la ferritina si el paciente tiene manifestaciones sugestivas de respuesta inflamatoria inadecuada (p.ej., leucocitosis o elevación PCR)(Valdés-Bango et al., 2020).

RCTG o control de FCF. En general y si paciente está estable, cada 48h, haciendo coincidir los controles con otras pruebas.

Ecografía obstétrica racionalizada según criterio clínico materno o fetal.

RT-PCR es actualmente el estándar de oro para la detección de SARS-Cov-2 debido a su capacidad para medir directamente las partes genómicas virales en lugar de biomarcadores secundarios como antígenos o anticuerpos(Yüce et al., 2021c).

22. Manejo obstétrico de COVID -19 y embarazo.

Con el fin de abordar los problemas de seguridad para el manejo obstétrico y el parto de mujeres embarazadas con SARS, el Grupo de trabajo canadiense sobre atención médica preventiva y la Sociedad de obstetras y ginecólogos de Canadá prepararon pautas [45]. Estas recomendaciones incluyen:

1. “Todos los hospitales deben contar con sistemas de control de infecciones para garantizar que las alertas sobre cambios en los factores de riesgo de exposición al SARS u otras enfermedades transmisibles potencialmente graves se transmitan de inmediato a las unidades clínicas, incluida la unidad de trabajo de parto y parto.
2. En momentos de brotes de SARS, todas las pacientes embarazadas que se evalúan o ingresan en el hospital deben someterse a pruebas de detección de síntomas y factores de riesgo de SARS.
3. Al llegar a la unidad de trabajo de parto, las pacientes embarazadas con SRAS sospechoso o probable deben colocarse en una sala de aislamiento de presión negativa con al menos 6 intercambios de aire por hora. Todas las unidades de trabajo de parto y parto que atiendan casos de SARS presunto y probable deben tener disponible al menos una habitación en la que las pacientes puedan trabajar y dar a luz de manera segura mientras necesitan aislamiento en el aire.
4. Si es posible, el trabajo de parto y el parto (incluido el parto operatorio o la cesárea) deben manejarse en una sala de aislamiento de presión negativa designada, por personal designado con preparación especializada para el control de infecciones y equipo de protección.
5. La anestesia regional o general puede ser apropiada para el parto de pacientes con SARS.
6. Los recién nacidos de madres con SARS deben aislarse en una unidad designada hasta que el bebé haya estado bien durante 10 días, o hasta que se complete el período de aislamiento de la madre. La madre no debe amamantar durante este período.
7. En cada unidad debe identificarse un equipo multidisciplinario, compuesto por obstetras, enfermeras, pediatras, especialistas en control de infecciones, terapeutas respiratorios y anesthesiólogos, que sea responsable de la organización de la unidad y la implementación de los protocolos de manejo del SARS.
8. El personal que atiende a pacientes embarazadas con SRAS no debe atender a otras pacientes embarazadas. El personal que atiende a pacientes embarazadas con SARS debe ser monitoreado activamente para detectar fiebre y otros síntomas del SARS. Tales personas no deben trabajar en presencia de ningún síntoma de SARS dentro de los 10 días posteriores a la exposición a un paciente con SARS.
9. Todo el personal de atención de la salud, los aprendices y el personal de apoyo deben estar capacitados en la gestión y contención del control de infecciones para prevenir la propagación del virus del SARS.
10. Las autoridades regionales de salud, junto con el personal del hospital, deben considerar la designación de instalaciones o unidades de atención médica

específicas, incluidos los centros de atención médica primaria, secundaria o terciaria, para atender a pacientes con SARS o enfermedades similares”(Schwartz & Graham, 2020).

Considerar el parto si:

- La edad gestacional y la viabilidad neonatal es adecuada en promedio a las 28 semanas en su hospital y cuando exista deterioro materno con criterios de insuficiencia severa (choque séptico, insuficiencia orgánica múltiple).
- La edad gestacional en su centro hospitalario es mayor al promedio de viabilidad neonatal (28 semanas), sobre todo cuando no existen criterios de severidad materna.

Considerar la cesárea si:

- Existen datos de insuficiencia severa (choque séptico, insuficiencia orgánica múltiple)
- Existe daño fetal o indicación obstetricia.

Para cualquier vía de nacimiento se recomienda:

- El pinzamiento tardío del cordón umbilical, cuando el neonato se encuentre estable, con más de 32 semanas de gestación.

23. Gestante con infección leve

La mayor parte de pacientes con infección leve pueden ser dadas de alta domiciliaria siguiendo las siguientes recomendaciones:

1. Reposo, hidratación adecuada y control de temperatura.
2. Antitérmicos (paracetamol hasta un máximo de 1g cada 6h) si precisa.
3. Aislamiento domiciliario con medidas de higiene de manos y aislamiento del resto de familiares.
4. Durante la temporada de gripe, en gestantes con clínica compatible y sin toma de muestras respiratorias, se recomienda la administración de tratamiento antigripal de forma empírica (Oseltamivir 75mg cada 12h durante 5días).
5. Trombo profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en los casos confirmados, durante 10días.
6. Dar indicaciones claras sobre motivos de Re consulta a urgencias (aparición de dificultad respiratoria y/o fiebre alta resistente a antitérmicos).

Se recomienda programar un seguimiento telefónico para valorar su evolución clínica siguiendo un checklist específica a las 24-48h y a los 7días(Valdés-Bango et al., 2020).

24. Manejo clínico y tratamiento durante el ingreso

En los casos de infección leve con criterios de ingreso y en aquellos casos de neumonía leve que cumplan los siguientes criterios: infiltrado unilateral con

afectación de un único segmento pulmonar, PCR < 5mg/dl, linfocitos > 1.000/mm³, dímero-D < 1.000 ng/ml y LDH normal, la recomendación inicial es realizar únicamente tratamiento sintomático, trombo profilaxis y vigilancia estrecha (Valdés-Bango et al., 2020).

Las pacientes con criterios de ingreso por infección moderada-grave y aquellas con infección leve y comorbilidades requieren monitorización continua de la presión arterial no invasiva (PANI), FC, FR y SpO₂, así como vigilancia por enfermería especializada. Su seguimiento clínico debe ser realizado por un equipo multidisciplinario formado por médicos especialistas en obstetricia, infecciosas y anestesiología (Valdés-Bango et al., 2020).

25. Tratamiento en gestantes que cumplen criterios de ingreso

No existe en la actualidad una pauta de tratamiento específica bien establecida para COVID-19. Dado que las pautas de tratamiento se van actualizando a medida que tenemos más conocimiento de la infección.

En caso de sospecha de sobreinfección bacteriana (presencia de infiltrado alveolar y/o procalcitonina elevada), valorar iniciar ceftriaxona 1-2g/24h i.v. +teicoplanina 400mg/12h 3dosis y seguir 400mg/24h. En los casos más graves puede plantearse iniciar metilprednisolona (con beneficios demostrados en el manejo del SDRA) o tocilizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IL6 —una citoquina inflamatoria—). El tratamiento asociado puede ser también remdesivir, un inhibidor de la ARN polimerasa utilizado en el modelo animal, pero hay información sobre su uso en el embarazo (Valdés-Bango et al., 2020).

Trombo profilaxis. La infección por COVID-19 se considera factor de riesgo trombotico per se. El embarazo y el puerperio aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) respecto a la población general, por lo que se recomienda administrar tratamiento trombo profiláctico ajustado por peso a todas las embarazadas con infección por COVID-19 confirmada. Además, se recomienda hacer una anamnesis dirigida a la existencia de otros factores de riesgo de ETV en estas pacientes. La duración y la dosis de tratamiento trombo profiláctico están en constante revisión ante la evidencia que van aportando los nuevos datos (Valdés-Bango et al., 2020).

El tratamiento debe adaptarse en función de las necesidades clínicas de las pacientes y según los siguientes escalones terapéuticos:

1. Oxigenoterapia convencional a diferentes concentraciones. Es el primer escalón terapéutico indicado en pacientes que presenten una situación de hipoxemia (SpO₂ < 90% respirando en aire ambiente). Se ajustará la FiO₂ (partiendo de gafas nasales hasta la utilización de Ventimask al 0,4-40%) para mantener un nivel de oxigenación adecuado (SpO₂ > 91%).
2. Soporte ventilatorio con sistema CPAP en pacientes con disnea moderada-grave (signos de trabajo respiratorio y uso de musculatura accesoria o

movimiento abdominal paradójico y/o taquipnea >30rpm). Este soporte se iniciará bajo indicación de Anestesiología y estas pacientes requerirán una vigilancia respiratoria continua, mediante el uso de sistemas de telemetría y manteniendo contacto visual con la paciente.

Si estas medidas de soporte no son suficientes, o ante un deterioro respiratorio rápido de la paciente, se recomienda el traslado o ingreso en UCI y eventual valoración de intubación orotraqueal e inicio de ventilación invasiva según criterio de anestesiología e intensivistas (Valdés-Bango et al., 2020).

26. Criterios de Alta hospitalaria por Covid-19

Ante la buena evolución de una paciente, serán considerados criterios de alta hospitalaria cuando haya superado los 7-10 días desde el inicio de síntomas, presente criterios de estabilidad clínica (temperatura, SpO₂ basal ≥94%, no alteración del estado mental y capacidad para la ingesta oral) y criterios de buena evolución analítica (recuento linfocitario normal o en aumento respecto al valor basal, PCR, ferritina y LDH normales o en descenso) (Valdés-Bango et al., 2020).

27. Pacientes COVID-19 con criterios de ingreso por motivo obstétrico

Si en una paciente que consulta por motivo obstétrico coinciden síntomas de sospecha habrá que proceder con las medidas de aislamiento y procedimientos diagnósticos y terapéuticos para COVID-19 especificados anteriormente (Valdés-Bango et al., 2020).

Se minimizará el acompañamiento por parte de familiares a un máximo de uno, siempre que este no presente o haya presentado en las últimas 4 semanas signos o síntomas de sospecha de infección, y se usarán las adecuadas medidas de protección (contacto y gotas) (Valdés-Bango et al., 2020).

Los procedimientos terapéuticos obstétricos serán los habituales, pero de forma muy racionalizada para el control tanto materno como fetal, teniendo en cuenta que la atención médica y de enfermería se realizará únicamente con el personal indispensable. En caso de amenaza de parto prematuro en una gestante con infección leve por COVID-19 no está contraindicado el uso de fármacos tocolíticos habituales. Por otra parte, puede administrarse sulfato de magnesio para neuroprotección fetal según las indicaciones habituales en gestantes con riesgo de parto pretérmino, con adecuada monitorización respiratoria materna (Valdés-Bango et al., 2020).

Un procedimiento obstétrico urgente no será demorado para la obtención de las muestras respiratorias, ni para realizar el protocolo diagnóstico COVID-19. La paciente permanecerá en régimen de aislamiento hasta que se pueda descartar la infección. En caso confirmado mantendrá el régimen de aislamiento mientras dure el ingreso o hasta la negativización del test diagnóstico (PCR respiratoria).

Maduración pulmonar fetal con corticoides. La evidencia actual sugiere que la administración de corticoesteroides para la maduración pulmonar fetal no produce efectos perjudiciales maternos en pacientes con infección por COVID-19, aunque existe controversia respecto a que puede alterar el clearance del virus. Por todo ello, cuando se considere su uso, la decisión se tomará de forma consensuada con el especialista en infecciones y el neonatólogo. La indicación de su administración no demorará la necesidad de finalización urgente de la gestación por causa materna(Valdés-Bango et al., 2020).

Finalización de la gestación. En una gestante con sospecha o infección por COVID-19 confirmada y clínicamente estable no hay indicación de inducir el parto o realizar una cesárea. De preferencia el parto se debería producir cuando la paciente haya negativizado sus muestras. En caso de requerir la inducción del parto por causa obstétrica, se priorizará el uso de prostaglandinas con dispositivos de liberación continua para minimizar los desplazamientos y las exploraciones de la paciente(Valdés-Bango et al., 2020).

Se han detectado casos de gestantes con infección por COVID-19 que presentan cuadros clínicos «preeclampsia grave/HELLP-like». Ante la aparición de signos y síntomas compatibles debe considerarse el diagnóstico diferencial. El uso de los factores angiogénicos (ratio sFlt-1/PIGF) puede ser de ayuda en estos casos.

28. Manejo del parto y otros procedimientos obstétricos en pacientes COVID-19

En las gestantes COVID-19+ sin criterios de gravedad con inicio espontáneo del parto o con indicación de finalizar la gestación por motivos obstétricos (RPM, gestación prolongada, profilaxis de pérdida de bienestar fetal...) la vía de parto dependerá de las condiciones obstétricas y del estado fetal(Valdés-Bango et al., 2020).

Todo el proceso se debe realizar en una única sala de partos, de preferencia con presión negativa y convertible en el quirófano con el objetivo de minimizar eventuales traslados de paciente en caso de necesidad de realización de una cesárea. La paciente debe utilizar mascarilla quirúrgica durante todo el proceso y se debe minimizar al máximo el personal sanitario implicado(Valdés-Bango et al., 2020).

Respecto a las medidas y equipos de protección para los profesionales durante el proceso de parto o cesárea, seguir las recomendaciones expuestas más adelante, en «Equipos de protección individual (EPI) y medidas de prevención durante procedimientos obstétricos».

Las muestras de tejidos (placentas, restos abortivos) de las pacientes con infección confirmada o probable deberán ser consideradas potencialmente infecciosas (categoría B) y trasladadas para estudio, si precisa, con las medidas de protección establecidas según el protocolo de cada centro(Valdés-Bango et al., 2020).

29. Prevención de COVID-19 en la embarazada sana

La contención de la infección es el resultado de una adecuada prevención. Actualmente, se desconoce si las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad por el COVID-19 con respecto a la población general y si la enfermedad en ellas será más grave; sin embargo, las mujeres embarazadas son consideradas más susceptibles de contraer infecciones. En este sentido, las mujeres embarazadas deben seguir las mismas recomendaciones que la población en general para evitar la infección(Valdés-Bango et al., 2020).

Las siguientes medidas pueden ayudar a detener la propagación del COVID-19:

1. Lavado de manos correctamente con agua y jabón durante al menos 20 segundos. En caso de no disponer de jabón, utilizar gel antibacterial con concentración al menos del 60% de alcohol, especialmente después de haber estado en un lugar público o después de tocarse los ojos, la nariz o la boca o bien, al toser o estornudar. Realizar el lavado de manos, de manera frecuente, reduce el riesgo hasta en un 50% de contraer coronavirus. Evitar el contacto cercano (< 2m) con personas enfermas o sanas.
2. Al estornudar deberán cubrirse con la parte interna del codo.
3. Si presentan sintomatología de resfriado, deben quedarse en casa y utilizar cubrebocas, de uso único y desechable con protección de hasta 8 hrs.
4. Limpiar y desinfectar los objetos y las superficies que se utilizan frecuentemente.
5. Ventilar los espacios cerrados.
6. Las pacientes embarazadas con síntomas respiratorios sin dificultad respiratoria no deben asistir a su atención prenatal ni realizarse estudios de gabinete (laboratorio y ultrasonido) en los siguientes 14 días de remitidos los síntomas.
7. Evitar realizar viajes en cualquier transporte público terrestre o aéreo.
8. Evitar el saludo de beso y de mano.
9. Evitar participar en eventos concurridos.

La paciente embarazada que presente síntomas sugestivos de enfermedad por coronavirus con síntomas leves, deberá quedarse en casa para disminuir el contagio tanto al personal de salud como a otros pacientes. Se puede otorgar vía telefónica

la información necesaria para tratar la sintomatología y de ser necesaria la prescripción médica se puede realizar de manera electrónica(Valdés-Bango et al., 2020).

VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México cerca del 10% de los RN se han registrado positivos a la infección por SARS-COV-2, población que presenta mayor riesgo de complicaciones debido a su estado inmunológico inmaduro.

Uno de los factores que protegen al neonato es la transferencia de anticuerpos maternos.

En la actualidad son pocos los estudios que brindan información sobre si hay transferencia de anticuerpos específicos contra SARS-COV-2 y el grado de protección que proveen, así como la relación que existe entre la vacunación e infección con las complicaciones materno-fetales.

IX. JUSTIFICACIÓN

El embarazo se considera un factor de riesgo para desarrollar enfermedad grave por COVID-19.

El Recién nacido posee un sistema inmunológico inmaduro que lo hace más propenso a complicaciones por diversas enfermedades, incluyendo COVID-19.

La transferencia placentaria de anticuerpos maternos brinda protección inmunológica al RN.

Actualmente está demostrado que existe transferencia de anticuerpos específicos contra SARS CoV-2 pero se conoce poco sobre la eficacia que estos anticuerpos brindan contra la infección en el neonato. También existen estudios que evalúan la eficacia de la vacunación en mujeres embarazadas, pero no se ha evaluado el efecto de ésta en la aparición de las complicaciones neonatales, ni tampoco si la infección por COVID-19 favorece la aparición de las mismas.

Conocer lo anterior sería importante para fortalecer la difusión de campañas de vacunación específicas para mujeres embarazadas.

X. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Hay presencia de anticuerpos neutralizantes maternos contra SARS-COV-2 en el suero de cordón umbilical y sangre periférica materna?
- ¿Cuál es el efecto de la inmunidad híbrida de SARS Cov-2 en la transferencia de anticuerpos materno-fetal?
- ¿Cuál es el efecto de la vacunación y la infección por Sars-Cov2 en las complicaciones neonatales?

XI. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la transferencia de anticuerpos neutralizantes específicos para SARS COV-2 en sangre de cordón umbilical y sangre periférica materna en mujeres inmunizadas sanas e infectadas.

XII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recolectar muestras de sangre de cordón umbilical y sangre periférica materna en mujeres inmunizadas sanas e infectadas.
- Cuantificar anticuerpos IgG específicos contra SARS Cov-2 mediante la técnica de ELISA.
- Cuantificar los anticuerpos neutralizantes contra SARS Cov-2 mediante la técnica de ELISA.
- Evaluar el porcentaje de transferencia materno-fetal de anticuerpos IgG y neutralizantes específicos contra SARS Cov-2.
- Evaluar la correlación de la infección por COVID-19 y la aparición de complicaciones neonatales.



XIII. HIPÓTESIS

- Existe transferencia materno-fetal de anticuerpos neutralizantes contra SARS Cov-2.
- La inmunidad híbrida por SARS Cov-2 tiene un mayor efecto en la transferencia de anticuerpos específicos contra SARS Cov-2.

XIV. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio clínico, prospectivo, analítico, de corte transversal en mujeres embarazadas infectadas y no infectadas por SARS Cov-2 que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, para resolución de su embarazo en el periodo comprendido de enero 2021 a abril 2022. Se realizó toma de muestra de sangre periférica materna antes de la resolución de su embarazo y toma de sangre de cordón umbilical al neonato para medición de anticuerpos IgG y neutralizantes con técnica de Elisa. Se incluyen en total 46 binomios, en total 92 muestras, las cuales aceptaron y firmaron consentimiento informado.

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mujeres embarazadas infectadas y no infectadas por SARS Cov-2 de entre 17 a 41 años que acudan al HRAEI para la atención de su parto que acepten y firmen consentimiento informado para participar en el protocolo de investigación.

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres embarazadas que acudan al HRAEI para resolución del embarazo que no firmen el consentimiento informado para ser parte del estudio.

3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No aplica

4. MARCO MUESTRAL

Mujeres embarazadas infectadas y no infectadas por SARS Cov-2 que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, para resolución de su embarazo en el periodo comprendido de enero 2021 a abril 2022

5. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyen en total 46 binomios, en total 92 muestras.

6. MUESTREO

Todas las mujeres que acudieron al Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca para resolución del embarazo.

7. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Densidad óptica: Magnitud física que mide la absorción de un elemento óptico por unidad de distancia, en el ensayo de ELISA la densidad óptica es proporcional a la cantidad de anticuerpos IgG.

Anticuerpos IgG: Inmunoglobulinas de isotipo IgG, es secretada por las células plasmáticas específicas para un antígeno. Es la inmunoglobulina de mayor concentración en sangre periférica.

Anticuerpos Neutralizantes: Los anticuerpos neutralizantes (AN) tienen la capacidad de unirse a las proteínas virales responsables de la interacción con el receptor celular, por tanto «bloquean» la entrada del virus a las células y por tanto la infección.

Comorbilidades maternas: Obesidad, enfermedades hipertensivas, diabetes gestacional, cardiopatías congénitas, trombocitopenia.

Complicaciones neonatales: TTRN, sepsis neonatal, peso bajo para la edad gestacional, síndrome de adaptación pulmonar, hiperbilirrubinemia, neuro sífilis congénita, peso alto para la edad gestacional, hipocalcemia, hipoglucemia, falla neurológica, falla cardiovascular.

Complicaciones en el embarazo: Preeclampsia, trombocitopenia gestacional, hemorragia obstétrica, placenta previa, RCIU, IVU repetición, hipertensión gestacional, RPM, cervicovaginitis.

Tipo de parto: Vaginal o abdominal.

Comorbilidad neonatal: cardiopatías congénitas, RCIU, PCA, CIV, Sx Dandy Walker, Desnutrición.

Coeficiente de transferencia de anticuerpos neonatales: Es el resultado de la división del título de anticuerpos del neonato entre el título de anticuerpos de la madre.

Porcentaje de neutralización: Es la capacidad de la muestra de bloquear la unión de la proteína Spike y el receptor ACE2 medido mediante técnica de ELISA.

8. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

- Tubos rojos para obtención de suero.
- Agujas.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Se realizó la firma de consentimientos informados por parte de los pacientes. Se realizó el registro del proyecto con el número de registro NR-009-2023, avalado por el comité de Investigación y comité de ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, los cuales dictaminaron dicho protocolo como aprobado.

10. RECURSOS

- El HRAEI cuenta con los recursos humanos para la conducción del presente estudio clínico, así como la infraestructura, plataformas de investigación y materiales.
- Se utilizaron kit de detección Anti- Sars-Cov-2 de anticuerpos neutralizantes Cat.# TAS-K022 Lot# TA22-212R-VJ, costo de 15, 462 pesos mexicanos
- kit de detección de IgG contra SARS Cov-2 (spike Trimer) Cat# TAS-K025 Lot # TA25-214V-214V, costo de 15, 462 pesos mexicanos
- Tubos rojos para obtención de suero.
- Agujas.
- Equipos: centrifuga, lector de placas de 96 pozos “Absorbance microplate reader Epoch, BioTek instrument”
- Programa Jamovi V. 2.3.28 y GraphPad Prism V. 8.3.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis estadístico se realizó mediante los programas Jamovi V. 2.3.28 y GraphPad Prism V. 8.3. Las pruebas realizadas fueron Mann Whitney test, One way ANOVA Holm-Sidak's multiple comparisons y prueba de chi cuadrada.

XV. RESULTADOS

Se recolectaron 46 muestras de 46 binomios madre-hijo. Las muestras se tomaron en un tubo rojo sin anticoagulante, se separó el suero de las muestras y se congeló a -20°C hasta su procesamiento. Se realizó un cuestionario a cada paciente, con el cual se realizó la base de datos para el posterior análisis estadístico.

En la Figura 1A se muestra la distribución de edad de las madres, la mínima de edad fue de 17 años y la máxima de 41 años. La edad que se presentó con mayor frecuencia fue de 25 años. 30 de las 46 madres presentaron algún tipo de comorbilidad (Figura 1B). Respecto al tipo de parto, las proporciones estuvieron a la par, presentándose ligeramente más casos de cesárea (Figura 1C). Se analizó también la presencia de complicaciones presentadas en el neonato (Figura 1D),

donde el número de casos con o sin complicaciones neonatales fue muy similar. Al evaluar si las pacientes presentaron o no complicaciones en el embarazo (Figura 1E), encontramos que la mayoría (30/46 casos) si presentaron algún tipo de complicación durante el embarazo. Esto último era esperado, debido a que, este estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, en el cual, la mayoría de las pacientes que asisten, están cursando un embarazo de alto riesgo.

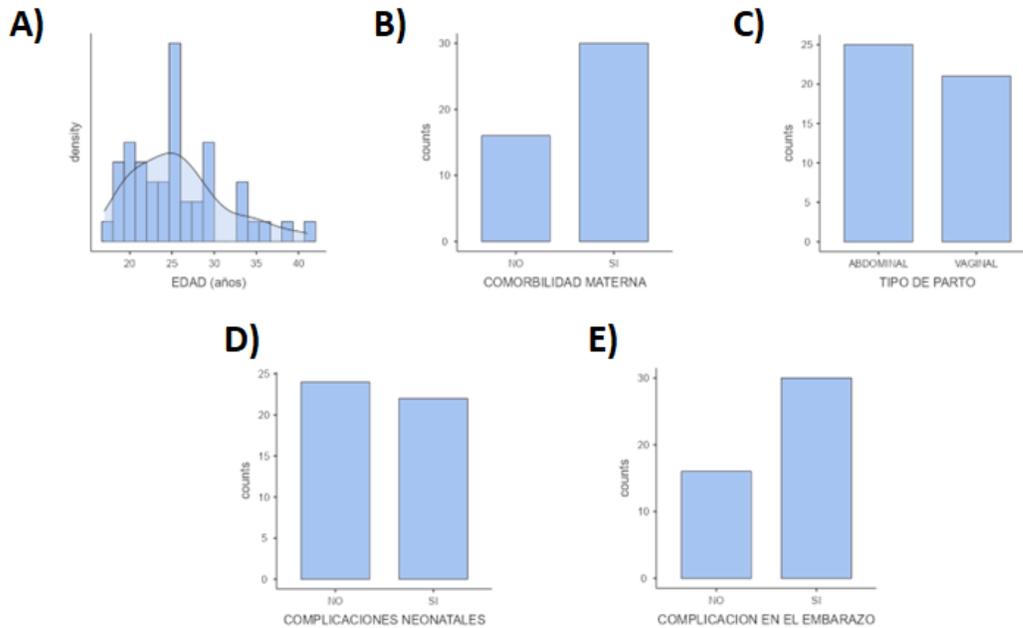


Figura 1. Análisis estadístico descriptivo de la población. A) Gráfica de distribución de edad. En el eje Y se muestra la frecuencia de pacientes y en el eje X los distintos rangos de edad, la línea central muestra el comportamiento de la moda de la población. B) Gráfica de frecuencia de pacientes que presentaron o no comorbilidad neonatal, el eje Y representa el número de pacientes que presentaron o no dicha condición. C) Gráfica de frecuencia de tipo de parto presentado. D) Gráfica de frecuencia de pacientes que presentaron o no complicaciones neonatales. E) Gráfica de frecuencia de pacientes que presentaron o no complicaciones en el embarazo. Las gráficas se realizaron mediante el programa Jamovi V 2.3.28.

Respecto a la vacunación contra Covid-19 (Figura 2A), encontramos que la mayoría de las pacientes estaba vacunada contra Covid-19 (36/46 pacientes), y de ellas 10 habían recibido al menos una dosis y 26 contaban con al menos 2 dosis (Figura 2B), a la mayoría de estas pacientes se les aplicó la vacuna de Astra Zeneca (datos no mostrados), por lo cual, en este estudio no realizamos comparaciones en la eficacia de los distintos tipos de vacunas. Respecto al trimestre de aplicación de la última vacuna (Figura 2C), la mayoría de los pacientes había recibido su última vacuna en el último trimestre del embarazo. Esto es importante debido a que, en la literatura se reporta que, en el tercer trimestre ocurre la mejor eficiencia de transferencia de anticuerpos de la madre al feto. Respecto a la infección por Covid-19, 21/46 pacientes no presentaron Covid-19, o al menos no declararon haberlo presentado

antes o durante el embarazo, 14/46 pacientes desconocen haber presentado algún síntoma de Covid-19, 9/46 pacientes presentaron Covid-19 durante el embarazo, esto corroborado por prueba de antígeno o PCR+, por último, solo 2 pacientes declararon haber presentado Covid-19 antes del embarazo.

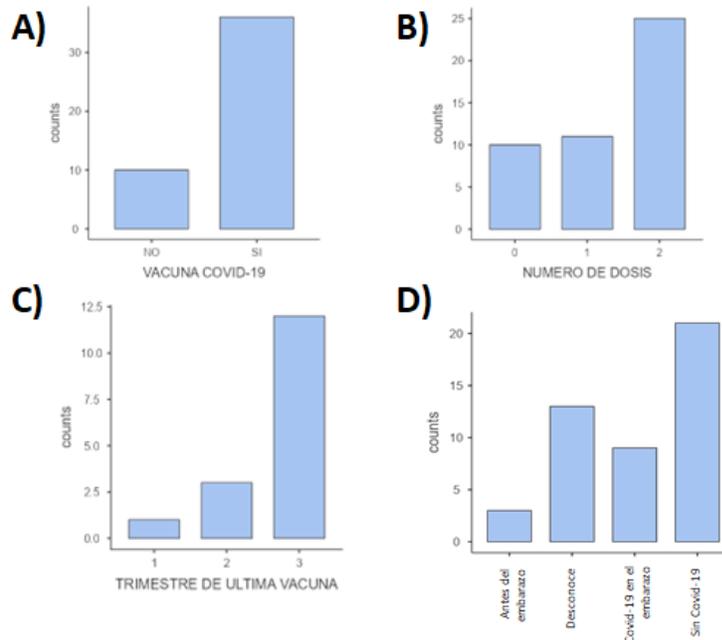


Figura 2. Análisis estadístico descriptivo de la población. A) Gráfica de frecuencia de pacientes que fueron vacunadas o no contra SARS-CoV-2. B) Gráfica de frecuencias respecto al número de dosis recibidas. C) Gráfica de frecuencia del trimestre de vacunación en el que se administró la última vacuna. D) Gráfica de frecuencias de pacientes que presentaron o no Covid-19 antes o durante el embarazo. Las gráficas se realizaron mediante el programa Jamovi V 2.3.28.

La evaluación de los títulos de anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2, se realizó mediante la técnica de ELISA con los sueros de muestras de sangre periférica de las madres o el cordón umbilical del recién nacido. Al evaluar los títulos de anticuerpos IgG específicos contra SARS-CoV-2 de la madre y el recién nacido (Figura 3A), encontrando que el título de anticuerpos era mayor en la madre que en el recién nacido, esto era de esperarse debido a que, durante la gestación, la mayoría de los anticuerpos encontrados en el feto, provienen de la madre. Al evaluar la eficacia de neutralización de estos anticuerpos, encontramos que el promedio de eficacia neutralizante de los anticuerpos fue de aproximadamente el 75% (Figura 3B), no había diferencia significativa entre la eficacia neutralizante de los anticuerpos de la madre y los del recién nacido, al evaluar el coeficiente de transferencia de los anticuerpos IgG vs los anticuerpos neutralizantes específicos

contra SARS-CoV-2, encontramos que había una diferencia estadísticamente significativa en el coeficiente de transferencia de anticuerpos de la madre al recién nacido, donde los anticuerpos neutralizantes tenían un coeficiente de transferencia mayor (Figura 3C).

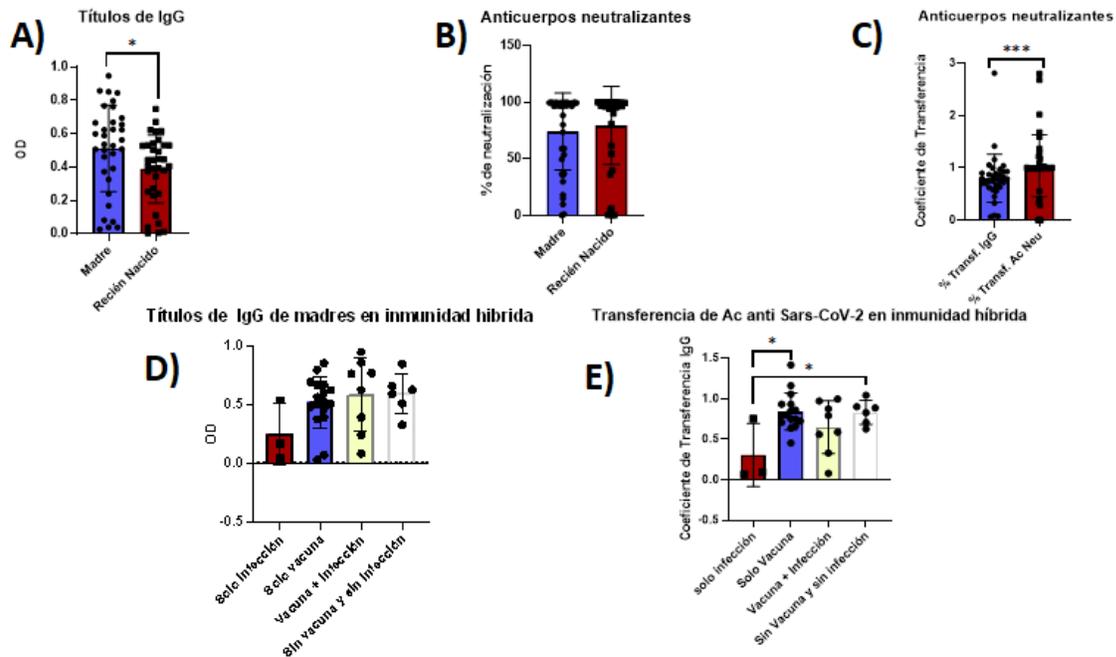


Figura 3. Los anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 se transfieren más eficientemente de la madre al producto. Se realizó la detección de anticuerpos mediante la técnica de ELISA con un kit específico para la detección de IgG (A y D) contra la proteína spike de SARS-CoV-2 o la detección de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 (B). En el eje Y se indica la densidad óptica (OD) medida mediante espectrofotómetro (A y D), o el % de neutralización obtenido (B). A) Grafica comparativa de los títulos de anticuerpos IgG totales específicos contra SARS-CoV-2 en la madre y el recién nacido. B) Grafica de comparación de % de neutralización contra SARS-CoV-2 en madre y recién nacido. C) Gráfica de comparación del coeficiente de transferencia entre anticuerpos IgG totales contra la proteína spike y los anticuerpos neutralizantes. El índice de transferencia se obtuvo dividiendo los títulos de anticuerpos del feto entre los de la madre. D) Comparación de los títulos de IgG de la madre respecto a la vacunación, infección o ambas (inmunidad híbrida). E) Comparación del coeficiente de transferencia de IgG de la madre al recién nacido respecto a la vacunación, infección o ambas (inmunidad híbrida). Las gráficas y el análisis estadístico se realizaron mediante el programa GraphPad Prism V 8.3. El análisis estadístico se realizó mediante Mann Whitney test *** $p=0.0008$ (C) o One way ANOVA Holm-Sidak's multiple comparisons test * $p=0.0144$ Y * $P=0.0349$ respectivamente (E).

Esto es interesante, debido a que, no existen antecedentes que describan la transferencia de anticuerpos neutralizantes de la madre al recién nacido, y tampoco una comparación entre la transferencia de los anticuerpos IgG específicos vs los anticuerpos neutralizantes, los cuales son los más importantes, debido a que son los que evitan la entrada del virus a la célula.

En la literatura se ha reportado que la inmunidad híbrida (vacunación + infección) es un componente importante para una mejor respuesta de anticuerpos contra SARS-CoV-2, para evaluar esto comparamos el título de anticuerpos IgG específicos contra SARS-CoV-2 en pacientes que presentaron o no infección, vacunación o la mezcla de ambas (Figura 3D). No hubo diferencia significativa de los títulos de anticuerpos IgG específicos contra SARS-CoV-2 en las distintas condiciones. Si bien parece que los pacientes que solo presentaron infección tenían menor título de anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2 respecto a los otros grupos, esto no fue significativo, probablemente un estudio con un mayor número de muestras puede mostrar mejores resultados. Al evaluar el coeficiente de transferencia de estos anticuerpos en los distintos grupos (Figura 3E), encontramos que las pacientes que solamente presentaron infección tenían un coeficiente de transferencia de anticuerpos IgG menor que las pacientes que fueron vacunadas. Interesantemente, los pacientes que no habían presentado vacunación ni infección también presentaron un mayor coeficiente de transferencia de anticuerpos.

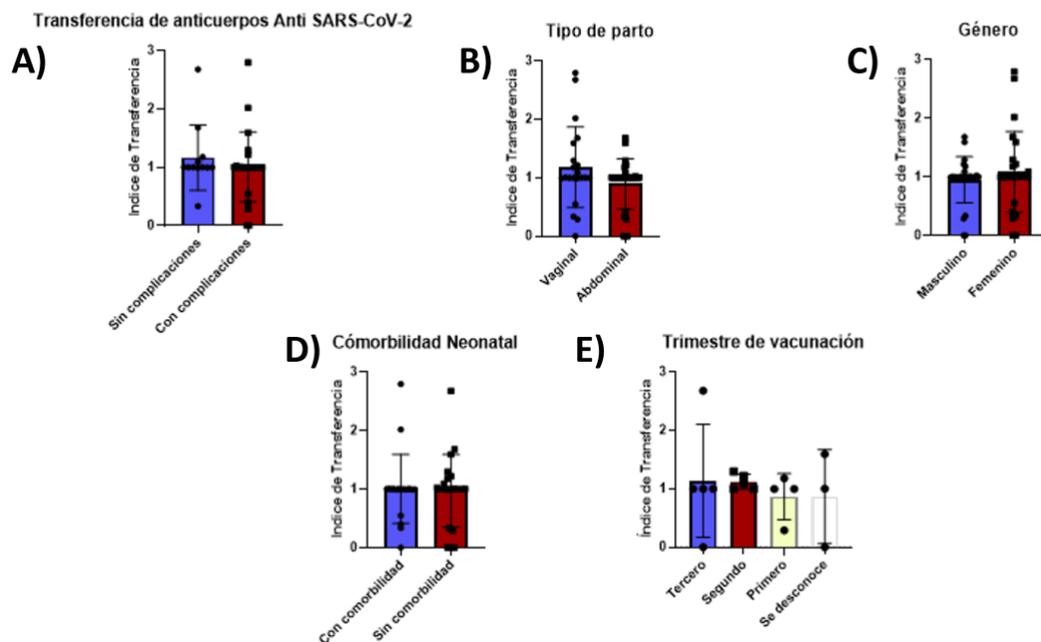


Figura 4. La transferencia de anticuerpos no se ve afectada por el género, tipo de parto o las complicaciones en el mismo. A) Gráfica de comparación del índice de transferencia de anticuerpos neutralizantes en pacientes con complicaciones y sin complicaciones en el embarazo. B) Grafica de comparación del índice de

transferencia de anticuerpos neutralizantes respecto al tipo de parto. C) Gráfica de comparación del índice de transferencia de anticuerpos neutralizantes respecto al género del neonato. D) Gráfica de comparación del índice de transferencia de anticuerpos neutralizantes a neonatos con y sin comorbilidad neonatal. E) Gráfica de comparación del índice de transferencia de anticuerpos neutralizantes respecto al trimestre de vacunación. Las gráficas y el análisis estadístico se realizaron mediante el programa GraphPad Prism V 8.3.

Evaluamos también otras variables que podrían afectar el coeficiente de transferencia de anticuerpos (Figura 4). Al evaluar si las complicaciones durante el embarazo, el tipo de parto (vaginal o abdominal) o el sexo del bebé podrían afectar el coeficiente de transferencia de anticuerpos (Figura 4A-C), no encontramos diferencias significativas en el índice de transferencia de anticuerpos en las distintas variables. Tampoco hubo correlación entre la comorbilidad en el neonato y el índice de transferencia de anticuerpos (Figura 4D). Por último, decidimos evaluar si el trimestre de vacunación afectaba el coeficiente de transferencia de anticuerpos (Figura 4E), esto debido a que se ha reportado que, durante el tercer trimestre de vacunación se produce la mayor eficiencia de transferencia de anticuerpos de la madre al feto. No encontramos diferencia significativa en el índice de transferencia de anticuerpos durante los distintos trimestres de embarazo en los que se aplicó la última vacuna.

Esto difiere de lo reportado en la literatura, pero nuevamente podría explicarse por la n utilizada durante nuestro estudio, esto debido a que en el trimestre 2 y 3 del embarazo, se observa una tendencia de un mayor índice de transferencia de anticuerpos. Por lo anterior, es probable que esto deba analizarse con una n mayor.

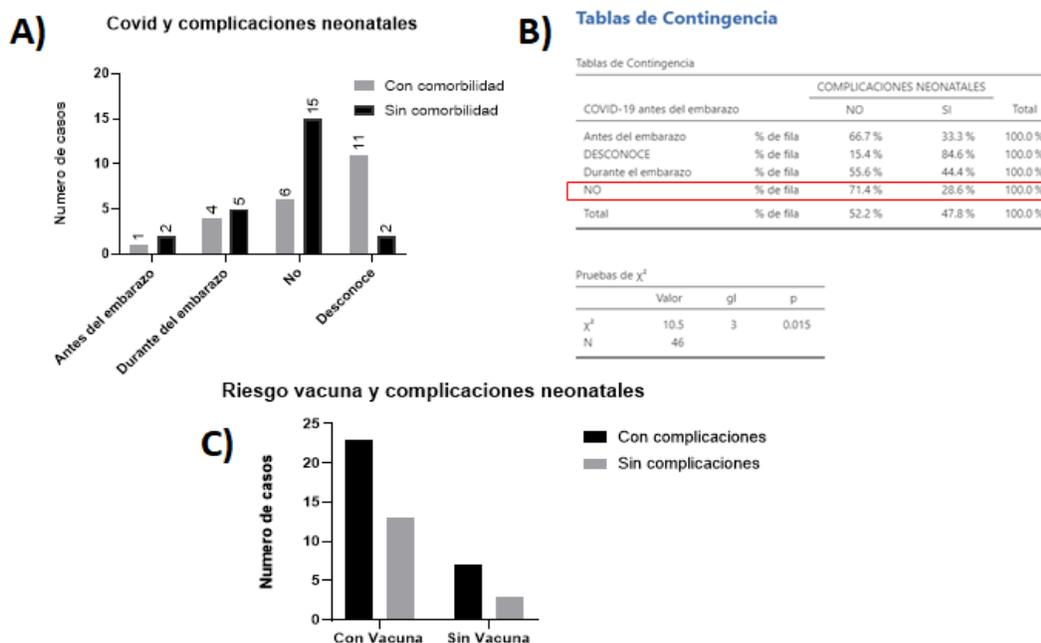


Figura 5. Los pacientes sin antecedentes de Covid-19 presentaron menos comorbilidades neonatales. A) Comparación de la frecuencia de comorbilidades neonatales en pacientes con antecedentes de Covid-19 antes o durante el embarazo. En el eje X se muestran los pacientes que presentaron Covid-19 antes o durante el embarazo, que desconocen o no presentaron Covid-19. En el eje Y se muestra el número de casos. B) Tabla de contingencia de comparación de complicaciones neonatales respecto a la presencia de Covid-19 antes o durante el embarazo. En la tabla se muestran los porcentajes de pacientes que presentaron o no dichas variables. En el recuadro rojo se enfatizan los valores de los pacientes que no presentaron Covid-19. En la parte inferior se muestra el resultado de la prueba de chi cuadrada $p=0.015$. C) Gráfica de comparación de las complicaciones neonatales presentadas en madres vacunadas o no. Las gráficas de barras se realizaron mediante el programa GraphPad Prism V. 8.3. La tabla de contingencia se realizó mediante el programa Jamovi V 2.3.28.

Para analizar el impacto de la vacunación o infección de Covid-19 en la aparición de complicaciones neonatales (Figura 5), evaluamos la frecuencia de aparición de las complicaciones neonatales en pacientes que presentaron Covid-19 antes o durante el embarazo (Figura 5A), encontramos que los pacientes que presentaron mayor porcentaje de comorbilidad neonatal fueron los que desconocían si tuvieron o no Covid-19 (84.6%), los pacientes que tuvieron Covid-19 antes o durante el embarazo tuvieron un porcentaje de frecuencia de 33.3% y 44.4% respectivamente, curiosamente los pacientes que declararon no tener antecedentes de Covid-19 presentaron el porcentaje más bajo de comorbilidad neonatal (28.6%), al realizar un análisis estadístico con la prueba de chi cuadrada en la tabla de contingencia (Figura 5B) encontramos que esto fue estadísticamente significativo.

Finalmente decidimos revisar si existía correlación entre la vacunación y la aparición de complicaciones neonatales, comparamos la frecuencia de aparición de estas complicaciones en pacientes vacunados o no contra SARS-CoV-2 (Figura 5C), encontramos que en ambos grupos los casos con comorbilidad neonatal fueron mayores, esto es esperado considerando que nuestro estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, por tanto la mayoría de las pacientes que acuden pueden presentar un embarazo de alto riesgo. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de complicaciones neonatales en pacientes vacunadas o no contra SARS-CoV-2. Esto último es un indicio de que la vacunación no es un factor de riesgo para la aparición de estas complicaciones y por tanto la aplicación de la vacuna durante el embarazo es segura al menos desde este punto de vista.

XVI. DISCUSIÓN:

La pandemia de Covid-19 ha impactado de manera importante a la población mexicana, el número elevado de casos en cada una de las olas presentadas durante el periodo comprendido entre 2020 y 2022 es un reflejo del reto que representó esta pandemia para el sistema de salud mexicano. El desconocimiento en el comportamiento de este virus, la interacción con su huésped, la respuesta inmune que el propio huésped desencadena contra el virus, y la falta de una vacuna contra este patógeno, generaron dificultades en la toma de decisiones adecuadas para combatirlo. Actualmente tenemos un vasto conocimiento de los aspectos antes mencionados, pero aún quedan aspectos por dilucidar respecto a la respuesta inmune y sobre todo la respuesta inmune en mujeres embarazadas y como se da la transferencia de anticuerpos de la madre al recién nacido.

En este trabajo abordamos la inmunidad contra SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas desde distintos ámbitos; la generación de anticuerpos de tipo IgG por parte de la madre, la eficiencia de estos anticuerpos en el bloqueo de la interacción del virus con su receptor, la transferencia de anticuerpos específicos de la madre al feto y por último el efecto que puede tener la vacunación y la infección en la salud del neonato.

Dado que las muestras fueron obtenidas entre enero 2021 y abril 2022, casi un año posterior al reporte del primer caso de Covid-19 en México, era esperable que la mayoría de las pacientes hubieran tenido algún contacto directa o indirectamente con el virus. Por otra parte, el inicio de las primeras etapas de vacunación en México se dieron desde Diciembre de 2020 a personal de salud, y durante todo 2021 se continuó con el programa de vacunación al resto de la población (Secretaría de Salud, 2020), esta puede ser la razón por la cual la mayoría de las pacientes en este estudio presentaban al menos 1 vacuna contra SARS-CoV-2, por otra parte al evaluar los títulos de anticuerpos IgG o neutralizantes contra SARS-CoV-2, encontramos que todos los pacientes presentaron títulos de anticuerpos y no hubo diferencia significativa (aunque si tendencia) entre las pacientes vacunadas o no, debido a que, de alguna manera, podrían haber tenido algún tipo de exposición con el virus. Otro punto importante es que en general el grupo que solo presentó una infección por SARS-CoV-2 tenía títulos menores de anticuerpos que los pacientes

con inmunidad híbrida (Vacunación + infección), esto concuerda con lo reportado en la literatura (Pilz et al., 2022).

Un punto que no queda del todo claro es; como los pacientes sin vacunación y sin infección presentan títulos de anticuerpos similares a los pacientes con vacunación o con inmunidad híbrida. Lo anterior se podría atribuir a que los pacientes si presentaron Covid-19 en algún momento, pero fueron asintomáticos, o tuvieron síntomas leves que no consideraron Covid-19, esto es posible debido a que, dado el número de casos elevados, muchos pacientes no eran diagnosticados debidamente. Otra explicación puede ser que los pacientes tuvieran anticuerpos preexistentes contra SARS-CoV-2, esto por reactividad cruzada con algún coronavirus estacional (Wang et al., 2021), lamentablemente con las herramientas utilizadas en este trabajo, no podemos dilucidarlo.

Respecto al mayor índice de transferencia de anticuerpos de la madre al feto en las pacientes sin vacunación o infección, esto puede ser consecuencia del tipo de análisis, dado que este índice de transferencia es el resultado de la división de los anticuerpos del recién nacido entre los anticuerpos de la madre, por lo tanto, puede que una madre con títulos de anticuerpos altos y una con títulos de anticuerpos bajos, puedan tener el mismo coeficiente de transferencia.

Otro punto relevante en este estudio fue que al comparar el índice de transferencia de anticuerpos IgG vs neutralizantes contra SARS-CoV-2, encontramos que había una mayor eficiencia de anticuerpos neutralizantes y esto fue estadísticamente significativo, por lo tanto, este trabajo constituye el primer reporte en el que se describe que los anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 se transfieren de manera más eficiente de la madre al feto que los anticuerpos de tipo IgG totales. En la literatura se ha descrito el mecanismo de transferencia de anticuerpos IgG por la vía placentaria (Vidal & Menon, 2023), pero los mecanismos por los cuales se regula este proceso no están completamente dilucidados, se conoce que la glicosilación del anticuerpo es clave en este proceso (Jennewein et al., 2019), por lo cual sería interesante comparar el grado de glicosilación en anticuerpos neutralizantes o no, para dilucidar si esto puede explicar la mayor eficiencia en la transferencia placentaria.

Finalmente la correlación encontrada entre la infección por SARS-CoV-2 y la aparición de complicaciones en el neonato, es algo concordante con la literatura, previamente se han realizado reportes de como la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo puede desencadenar preeclampsia o en complicaciones neonatales (Angelidou et al., 2021; Norman et al., 2021), por lo anterior, se sabe que la infección de Covid-19 durante el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre, puede impactar de manera negativa en la salud del neonato. Por lo cual, tener un esquema de vacunación completo antes o durante el embarazo, puede ayudar a mitigar la aparición de dichas complicaciones neonatales. La vacunación por su parte no tuvo impacto en la aparición de dichas complicaciones y esto refuerza la idea de que la vacunación es segura en mujeres embarazadas. Si bien en nuestro grupo de estudio el porcentaje de vacunación fue elevado, en la

población general aún existen mitos y dudas sobre la seguridad de la vacunación, sobre todo durante el embarazo, por lo cual la información obtenida en este trabajo puede ser útil al momento de diseñar esquemas adecuados de vacunación para las madres o reforzar la difusión de campañas de vacunación en mujeres embarazadas.

XVII. CONCLUSIONES

- Existe transferencia de anticuerpos IgG y neutralizantes contra SARS Cov-2.
- Los AN contra SARS Cov-2 se transfieren con mayor eficiencia que los anticuerpos IgG totales.
- La vacunación y la inmunidad híbrida favorecen la transferencia de anticuerpos materno-fetal.
- No existe correlación entre la vacunación y las complicaciones neonatales.

XVIII. BIBLIOGRAFÍA

Abu Shqara, R., Frank Wolf, M., Mikhail Mustafa, S., Sgayer, I., Assuly, T., Abu Zraki, A., Askhar Majadla, N., Rechnitzer, H., Shehadeh, M., Fleisher Sheffer, V., Bordeynik-Cohen, M., Yakir, O., Lowenstein, L., Sela, E., Edelstein, M., & Dror, A. A. (2023). Maternal and Cord Anti-SARS-CoV-2-Spike IgG following COVID-19 Vaccination versus Infection during Pregnancy: A Prospective Study, Israel October 2021–March 2022. *American Journal of Perinatology*. <https://doi.org/10.1055/a-2090-5402>

- Angelidou, A., Sullivan, K., Melvin, P. R., Shui, J. E., Goldfarb, I. T., Bartolome, R., Chaudhary, N., Vaidya, R., Culic, I., Singh, R., Yanni, D., Patrizi, S., Hudak, M. L., Parker, M. G., & Belfort, M. B. (2021). Association of Maternal Perinatal SARS-CoV-2 Infection with Neonatal Outcomes During the COVID-19 Pandemic in Massachusetts. *JAMA Network Open*, 4(4), e217523. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.7523>
- Atyeo, C., Pullen, K. M., Bordt, E. A., Fischinger, S., Burke, J., Michell, A., Slein, M. D., Loos, C., Shook, L. L., Boatman, A. A., Yockey, L. J., Pepin, D., Meinsohn, M.-C., Nguyen, N. M. P., Chauvin, M., Roberts, D., Goldfarb, I. T., Matute, J. D., James, K. E., ... Alter, G. (2021). Compromised SARS-CoV-2-specific placental antibody transfer. *Cell*, 184(3), 628-642.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.027>
- Beharier, O., Plitman Mayo, R., Raz, T., Nahum Sacks, K., Schreiber, L., Suissa-Cohen, Y., Chen, R., Gomez-Tolub, R., Hadar, E., Gabbay-Benziv, R., Jaffe Moshkovich, Y., Biron-Shental, T., Shechter-Maor, G., Farladansky-Gershnel, S., Yitzhak Sela, H., Benyamini-Raischer, H., Sela, N. D., Goldman-Wohl, D., Shulman, Z., ... Kovo, M. (2021). Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Journal of Clinical Investigation*, 131(13). <https://doi.org/10.1172/JCI150319>
- Boonyaratanakornkit, J., & Chu, H. Y. (2019a). Why Should We Advocate Maternal Immunization? *Pediatric Infectious Disease Journal*, 38(6S), S28–S32. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002312>
- Boonyaratanakornkit, J., & Chu, H. Y. (2019b). Why Should We Advocate Maternal Immunization? *Pediatric Infectious Disease Journal*, 38(6S), S28–S32. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002312>
- Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). (2022, July 22). *Data on COVID-19 during pregnancy: severity of maternal illness*.
- Chen, F., Zhu, S., Dai, Z., Hao, L., Luan, C., Guo, Q., Meng, C., & Zhang, Y. (2021). Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility. *Human Reproduction*, 37(1), 5–13. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab238>
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Singh, K. P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(4). <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
- Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*, 41(12), 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
- Jennewein, M. F., Goldfarb, I., Dolatshahi, S., Cosgrove, C., Noelette, F. J., Krykbaeva, M., Das, J., Sarkar, A., Gorman, M. J., Fischinger, S., Boudreau, C. M., Brown, J., Cooperrider, J. H., Aneja, J., Suscovich, T. J., Graham, B. S., Lauer, G. M., Goetghebuer, T., Marchant, A., ... Alter, G. (2019). Fc Glycan-Mediated Regulation of Placental Antibody Transfer. *Cell*, 178(1), 202-215.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.044>

- Kably-Ambe A, O.-G. M. S. A. A. R.-S. A. A. de M. M. L.-M. MV. (2020). COVID-19 y sus repercusiones en la práctica ginecoobstétrica. *Ginecología y Obstetricia de México*, 88(0300–9041), 1–12.
- Liu, S., Zhong, J., & Zhang, D. (2022a). Transplacental Transfer of Maternal Antibody against SARS-CoV-2 and Its Influencing Factors: A Review. *Vaccines*, 10(7), 1083. <https://doi.org/10.3390/vaccines10071083>
- Liu, S., Zhong, J., & Zhang, D. (2022b). Transplacental Transfer of Maternal Antibody against SARS-CoV-2 and Its Influencing Factors: A Review. *Vaccines*, 10(7), 1083. <https://doi.org/10.3390/vaccines10071083>
- Martínez-Portilla RJ, T.-T. J. G.-O. R. de L. J. H.-C. F. D.-E. I. M.-J. V. et al. (2022). Protocolo de la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología para sospecha de SARSCoV-2 en mujeres embarazadas. *Ginecología y Obstetricia de México*, 88(A2), 1–15.
- Norman, M., Navér, L., Söderling, J., Ahlberg, M., Hervius Askling, H., Aronsson, B., Byström, E., Jonsson, J., Sengpiel, V., Ludvigsson, J. F., Håkansson, S., & Stephansson, O. (2021). Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy with Neonatal Outcomes. *JAMA*, 325(20), 2076. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5775>
- Piccinni, M.-P., Robertson, S. A., & Saito, S. (2021). Editorial: Adaptive Immunity in Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.770242>
- Pilz, S., Theiler-Schwetz, V., Trummer, C., Krause, R., & Ioannidis, J. P. A. (2022). SARS-CoV-2 reinfections: Overview of efficacy and duration of natural and hybrid immunity. *Environmental Research*, 209, 112911. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112911>
- Rasmussen, S. A., & Jamieson, D. J. (2022). COVID-19 and Pregnancy. *Infectious Disease Clinics of North America*, 36(2), 423–433. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.01.002>
- Rodda, L. B., Morawski, P. A., Pruner, K. B., Fahning, M. L., Howard, C. A., Franko, N., Logue, J., Eggenberger, J., Stokes, C., Golez, I., Hale, M., Gale, M., Chu, H. Y., Campbell, D. J., & Pepper, M. (2022). Imprinted SARS-CoV-2-specific memory lymphocytes define hybrid immunity. *Cell*, 185(9), 1588-1601.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.018>
- Schwartz, D. A., & Graham, A. L. (2020). Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*, 12(2), 194. <https://doi.org/10.3390/v12020194>
- Secretaría de Salud. (2020, December 24). *Arranca vacunación contra COVID-19 en México*. <https://www.gob.mx/salud/prensa/266-arranca-vacunacion-contra-covid-19-en-mexico#:~:text=Este%20jueves%2024%20de%20diciembre,1%C3%ADnea%20de%20atenci%C3%B3n%20COVID%2D19>.
- Secretaría de Salud. (2021). *NFORME EPIDEMIOLOGICO SEMANAL DE EMBARAZADAS Y PUÉRPERAS ESTUDIADAS, ANTE SOSPECHA DE COVID-19*.

- https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-14-22-Int_COVID-19.pdf
- Secretaría de Salud. (2022). *INFORME INTEGRAL DE COVI-19 EN MÉXICO*. https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2022/01/Informe-Integral_COVID-19_12ene22.pdf
- Secretaría de Salud. (2023a). *INFORME INTEGRAL DE COVID-19 EN MÉXICO*. https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-01-23-Int_COVID-19.pdf
- Secretaría de Salud. (2023b). *INFORME INTEGRAL DE COVID-19 EN MÉXICO*. https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-14-22-Int_COVID-19.pdf
- Sette, A., & Crotty, S. (2022). Immunological memory to <scp>SARS-CoV</scp> -2 infection and <scp>COVID</scp> -19 vaccines. *Immunological Reviews*, 310(1), 27–46. <https://doi.org/10.1111/imr.13089>
- Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*, 13(2), 202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>
- Tan, C. S., Collier, A. Y., Yu, J., Liu, J., Chandrashekar, A., McMahan, K., Jacob-Dolan, C., He, X., Roy, V., Hauser, B. M., Munt, J. E., Mallory, M. L., Mattocks, M., Powers, J. M., Meganck, R. M., Rowe, M., Hemond, R., Bondzie, E. A., Jaegle, K. H., ... Barouch, D. H. (2022). Durability of Heterologous and Homologous COVID-19 Vaccine Boosts. *JAMA Network Open*, 5(8), e2226335. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.26335>
- Valdés-Bango, M., Meler, E., Cobo, T., Hernández, S., Caballero, A., García, F., Ribera, L., Guirado, L., Ferrer, P., Salvia, D., Figueras, F., Palacio, M., Goncé, A., & López, M. (2020). Guía de actuación para el manejo de la infección por COVID-19 durante en el embarazo. *Clínica e Investigación En Ginecología y Obstetricia*, 47(3), 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2020.06.014>
- Vidal, M. S., & Menon, R. (2023). In utero priming of fetal immune activation: Myths and mechanisms. *Journal of Reproductive Immunology*, 157, 103922. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103922>
- Villar, J., Ariff, S., Gunier, R. B., Thiruvengadam, R., Rauch, S., Kholin, A., Roggero, P., Prefumo, F., do Vale, M. S., Cardona-Perez, J. A., Maiz, N., Cetin, I., Savasi, V., Deruelle, P., Easter, S. R., Sichitiu, J., Soto Conti, C. P., Ernawati, E., Mhatre, M., ... Papageorghiou, A. T. (2021). Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women with and Without COVID-19 Infection. *JAMA Pediatrics*, 175(8), 817. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050>
- Wang, J., Guo, C., Cai, L., Liao, C., Yi, H., Li, Q., Hu, H., Deng, Q., Lu, Y., Guo, Z., Chen, Z., & Lu, J. (2021). Pre-Existing Cross-Reactive Antibody Responses Do Not Significantly Impact Inactivated COVID-19 Vaccine-Induced Neutralization. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.772511>

- World Health organization. (2020, April 27). *WHO Timeline - COVID-19*. <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
- Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. (2021a). COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, *172*, 112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>
- Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. (2021b). COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, *172*, 112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>
- Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. (2021c). COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, *172*, 112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>
- Zhang, H., & Zhang, H. (2021). Entry, egress and vertical transmission of SARS-CoV- 2. *Journal of Molecular Cell Biology*, *13*(3), 168–174. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab013>
- Zhou, M., Zhang, X., & Qu, J. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Frontiers of Medicine*, *14*(2), 126–135. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0767-8>

XIX. ANEXOS

Questionario



Fecha: 17.10.22

Código de la muestra: _____

1.- Nombre y apellidos de la madre: Leticia Guadalupe Cruz Guevara

2.- Edad en años: 21 años

3.- ¿Le han diagnosticado COVID-19 ANTES del embarazo? Si ___ No X

4.- ¿Le han diagnosticado COVID-19 DURANTE el embarazo? Si ___ No X

5.- Fecha del diagnóstico: _____

6.- Tipo de diagnóstico: Médico ___ Laboratorio ___ Tipo de estudio que se hizo: _____

7.- ¿Ha presentado síntomas relacionados a COVID-19 durante el embarazo? Si ___ No X

8.- Tipo de síntomas que presento:

a) Asintomático: ___ b) Fiebre, tos seca, pérdida del olfato, conjuntivitis: ___ c) Dificultad para respirar, datos de Neumonía por radiografía: ___

8.- Fecha de inicio de los síntomas: _____

9.- En dado caso de haber recibido tratamiento, mencione los medicamentos, uso de oxígeno, etc.:

10.- ¿Dónde recibió su tratamiento? Casa ___ Hospital ___

11.- ¿Se aplicó alguna vacuna contra COVID-19? Si X No ___ 12.- Semanas de embarazo que tenía: _____

13.- Nombre de la vacuna que se aplicó: Sputnik 14.- Dosis que se aplicó: 1 ___ 2 ___ 3 3

15.- Fecha de aplicación: 1ra dosis: 5 octubre 2021 2da dosis: 22 octubre 2021 3ra 15 Nov

16.- Contacto con pacientes/familiares con COVID-19: Si ___ No X 17.- Viven con usted: Si ___ No X

18.- Enfermedad materna: Ninguna.

19.- Fecha de última menstruación: 24/Jul/21 19.- Periodo regular: Si X No ___

Consentimiento informado

 **SALUD** |  **2019**
SECRETARÍA DE SALUD | HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

DATOS DE LA INVESTIGACIÓN:
El Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca es una institución federal de carácter público y social que proporciona un servicio médico de especialidad de tercer nivel que, además, realiza tareas de investigación clínica orientada a la solución de problemas en el área de la salud.

Por tal motivo, esta institución lo invita a participar en un proyecto de investigación clínica. Es importante señalar que su participación es de carácter voluntario, y que podrá abandonar el protocolo de investigación en cualquier momento si así lo desea sin que esto afecte la atención médica oportuna y de calidad a la cual tiene derecho.

Si decide tomar parte del proyecto de investigación al que se le invita, la siguiente información es de suma importancia para usted. Recuerde que, si durante su lectura no alcanza a entender y comprender cada uno de los términos que en ella se establece, el investigador responsable del proyecto le podrá ayudar a esclarecer todas sus dudas. Le aclaramos que la toma de muestras y estudios de gabinete serán realizadas por personal capacitado y calificado en el área.

- Confidencialidad
Toda la información que usted proporcione en beneficio del proyecto será de carácter estrictamente confidencial durante y después de los estudios, será solo del conocimiento del investigador del proyecto y en caso necesario, también se incluirán los colaboradores que se estime conveniente. Para garantizar su derecho a la confidencialidad usted quedará identificado con su clave de registro y nunca con su nombre; los datos serán guardados en como parte de su sistema de seguridad, en donde solo las claves numéricas son accesibles y el acceso es restringido a los investigadores. Solo bajo condiciones especiales el comité de ética en investigación, a través del titular, y las autoridades regulatorias podrían tener la posibilidad de acceder a esta información. Al término del proyecto los datos pasaran a formar parte del sistema mexicano de ensayos clínicos en forma agrupada. Los resultados de este estudio podrían ser publicados solo para fines científicos o académicos, o bajo ciertas circunstancias no publicarlos, pero se presentará de tal manera que no viole el secreto de confidencialidad.

Paciente: Leticia Guadalupe Cruz Guera

Acepto participar en el estudio de Investigación "Búsqueda de anticuerpos neutralizantes contra SARS COV-2 en suero de cordón umbilical, sangre periférica materna, calostro y leche humana en grupo de mujeres inmunizadas sanas e infectadas" que tiene como objetivo determinar la presencia de anticuerpos en suero de sangre periférica materna y de cordón umbilical.

Se me ha informado que mi participación en este estudio consiste en la toma de hisopado nasofaríngeo para confirmar/descartar enfermedad por COVID-19 asintomática, toma de muestra de sangre periférica venosa y de la toma de muestra de sangre de cordón umbilical posterior al parto.

[Firma]
Firma del paciente/responsable

17/04/22
Fecha

[Firma]
Testigo (nombre y firma)

17/04/22
Fecha

Carretera Federal México - Puebla Km. 34.5, Pueblo de Zoquiapan, Municipio de Ixtapaluca, Estado de México, C. P. 56530 Tel. 59729800 www.hraei.gob.mx

Registro de tesis



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
IXTAPALUCA

Dirección de Planeación, Enseñanza e
Investigación

Subdirección de Investigación

Ixtapaluca, Estado de México a 19 de junio 2023

Asunto: Dictamen y registro de protocolo de investigación

Beltrán Beltrán Karen María
Residente de Ginecología
PRESENTE

Por este medio, nos permitimos comunicarle que el protocolo titulado: "Efecto de la inmunidad híbrida por SARS COV 2 en la transferencia de anticuerpos materno-fetal y la relación del COVID-19 con las complicaciones neonatales en un centro de tercer nivel", ha sido registrado con el número de registro NR-009-2023, avalado por el comité de Investigación y comité de ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, los cuales dictaminaron dicho protocolo como:

APROBADO

Es importante mencionar que dicho protocolo estará sujeto a supervisión por los directores de tesis (clínico y metodológico), quienes serán los investigadores responsables ante la Unidad de Investigación de la Dirección de Planeación, Enseñanza e Investigación.

En atención a lo anterior, el protocolo de investigación podrá ser ejecutado y desarrollado en el HRAEI, dentro de los términos especificados en el proyecto y de acuerdo a la normatividad aplicable. Asimismo, le informo que la vigencia de este dictamen, empezará a partir de su emisión, solicitándole se presenten informes técnicos-descriptivos parciales de manera semestral y anual, así como los productos que de este se deriven.

Sin más por el momento, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. C.B.S Omar E. Valencia Ledezma
Subdirector de Investigación
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca
Correo: esteban84valencia@gmail.com

Dr. Pedro José Curi Curi
Responsable de la Unidad de Posgrado
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca
Correo: pcuricuri001@gmail.com

OEVL/gjrb
*ARCHIVO

Carretera General México-Puebla Km 34.5, Pueblo de Zoquiapan 56530, Municipio de Ixtapaluca,
Estado de México.

029800 www.hraei.gob.mx

