



Impacto de la COVID-19 y su vacunación en el embarazo

González Reynoso, Rebeca; Valencia-Ortega, Jorge; Saucedo, Renata

Impacto de la COVID-19 y su vacunación en el embarazo

CIENCIA *ergo-sum*, vol. 31, 2024 | e246

Ciencias de la Salud Humana

Universidad Autónoma del Estado de México, México

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.



González Reynoso, R., Valencia-Ortega, J. y Saucedo, R. (2024). Impacto de la COVID-19 y su vacunación en el embarazo. *CIENCIA ergo-sum*, 31. <http://doi.org/10.30878/ces.v31n0a31>

Impacto de la COVID-19 y su vacunación en el embarazo

Impact of COVID-19 and its vaccination in pregnancy

Rebeca González Reynoso
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México
alexaitzelrebeca@gmail.com
 <https://orcid.org/0000-0002-1503-5594>

Recepción: 13 de febrero de 2023
Aprobación: 31 de mayo de 2023

Jorge Valencia-Ortega
Universidad Nacional Autónoma de México, México
j.valencia.o@hotmail.com
 <https://orcid.org/0000-0002-1832-8341>

Renata Saucedo*
Instituto Mexicano del Seguro Social, México
sgrenata@yahoo.com
 <https://orcid.org/0000-0001-5167-6156>

RESUMEN

Esta revisión narrativa tiene como objetivo describir el impacto de la enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19) en mujeres embarazadas y sus hijos, así como la respuesta inmune generada en el binomio con la vacunación. Para ello, se lleva a cabo una revisión bibliográfica en distintos motores de búsqueda. De acuerdo con los resultados, se observa que la COVID-19 durante el embarazo se asocia con diversas complicaciones materno-fetales, las cuales disminuyen con la inmunización. Esta inmunización ha mostrado, además de una adecuada seguridad, la generación de una transferencia placentaria de anticuerpos al feto y a la leche materna que ofrecen una protección al recién nacido contra la hospitalización por la COVID-19. Se concluye que estos datos respaldan la inmunización anti-COVID-19 durante la gestación.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, vacunación, embarazo, respuesta inmune, transmisión vertical.

ABSTRACT

This narrative review aims to describe the impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women and their children, as well as the immune response generated in the binomial with vaccination. For this purpose, a literature review was performed in different platforms. With the results obtained, it was observed that COVID-19 during pregnancy is associated with various maternal-fetal complications, which decrease with anti-COVID-19 vaccination. This immunization has shown, in addition to adequate safety, placental transfer of antibodies to the fetus and breast milk, offering protection to the newborn against hospitalization due to COVID-19. It is concluded that this data support anti-COVID-19 immunization during gestation.

KEYWORDS: COVID-19, vaccination, pregnancy, immune response, vertical transmission.

INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2 fue detectado en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y es el agente causal de la enfermedad respiratoria aguda denominada *COVID-19* (CSG, 2020).

Desde su aparición, el SARS-CoV-2 se diseminó rápidamente por todo el mundo, lo cual obligó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar una pandemia de la COVID-19 el 11 de marzo de 2020 (Adhanom, 2020). A nivel mundial, hasta el 25 de enero de 2023, se han reportado 664 873 023 casos confirmados y 6 724 248 defunciones (WHO, 2023). En México, hasta el 17 de enero de 2023, se han confirmado 7 315 454 casos totales y 331 605 defunciones (Secretaría de Salud, 2023).

*AUTORA PARA CORRESPONDENCIA
sgrenata@yahoo.com

Al inicio de la pandemia se observó que este virus afectaba de manera particular a personas con factores de riesgo, pues los predisponía a presentar complicaciones o, incluso la muerte, en comparación con las personas sanas, no se contempló a las mujeres embarazadas como una población vulnerable, pero con el paso del tiempo se identificó un aumento considerable de complicaciones obstétricas y mortalidad materna en mujeres con la COVID-19, lo cual demostró que constituyen una población de riesgo (Buekens *et al.*, 2020; Yan *et al.*, 2020). Por otro lado, a medida que avanzaba la pandemia se desarrollaron vacunas con el fin de contrarrestar el efecto del virus. Desafortunadamente, se tomó la decisión de no incluir a las embarazadas en los ensayos clínicos; sin embargo, debido a los buenos resultados obtenidos en la población vacunada, se instó a las autoridades para promover la vacunación también en mujeres embarazadas (Smith *et al.*, 2020; WHO, 2022a).

De acuerdo con contexto, esta revisión narrativa tiene como objetivo compilar, organizar y analizar los estudios más recientes sobre las consecuencias maternas, fetales y neonatales de la infección por SARS-CoV-2, así como los efectos de la vacunación contra este virus durante la gestación. Para este propósito, se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados en inglés y español en las bases de datos de PubMed, Google Scholar y SciELO entre 2020 y 2023 con base en los términos MeSH: *COVID-19, vaccination, pregnancy, immune response*. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: estudios en humanos, idioma inglés o español, disponibles en versión texto completo y se excluyeron investigaciones que incluyeran a embarazadas con enfermedades preexistentes. Los artículos fueron valorados críticamente y de forma independiente por dos revisores (RGR y RS). Las discrepancias entre los evaluadores se resolvieron mediante discusión con un tercer evaluador (JVO). La calidad de la información de las revisiones sistemáticas y metanálisis se analizó tomando en cuenta las recomendaciones PRISMA (Page *et al.*, 2021). De los 500 artículos potencialmente relevantes, se excluyeron 410 y se incluyeron 90 (reportes de caso, estudios de casos y controles, de cohorte, revisiones bibliográficas simples y sistemáticas, ensayos clínicos y metanálisis). La revisión se llevó a cabo de marzo de 2022 a enero de 2023.

1. SARS-CoV-2

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN de cadena positiva (+ssRNA) que vistos bajo un microscopio electrónico tienen una apariencia similar a una corona por la presencia de glicoproteínas de punta en su membrana.

Los CoV pertenecientes a la subfamilia *Orthocoronavirinae* de la familia *Coronaviridae* se clasifican en cuatro géneros (Chan *et al.*, 2013): Alfacoronavirus (alfaCoV), Betacoronavirus (betaCoV), Deltacoronavirus (deltaCoV) y Gammacoronavirus (gammaCoV). El virus SARS-CoV-2 pertenece al género de betaCoV. En cuanto a su estructura, el SARS-CoV-2 tiene una forma redonda o elíptica y un diámetro aproximado de 60 a 140 nm y es sensible a los rayos ultravioleta y al calor. Está compuesto por cuatro proteínas estructurales principales: espiga (S), glicoproteína de la cubierta (E), nucleocápside (N), proteína de membrana (M), junto con 16 proteínas no estructurales y 5-8 accesorias (Jiang *et al.*, 2020).

El virus cuenta con distintos mecanismos para ingresar y poder infectar al hospedero. Al entrar en contacto con la célula huésped, proteasas como la serina proteasa celular de transmembrana 2 (TMPRSS2), la cathepsina L (CSTL) y la furina de la célula escinden la proteína S del virus en una subunidad S1 amino (N)-terminal, compuesta por un dominio de unión al receptor (RBD) (De Abajo *et al.*, 2020) y un dominio N-terminal (NTD) (Song *et al.*, 2018) y en una subunidad S2 carboxilo (C) (Du *et al.*, 2009); después, se activa la entrada del SARS-CoV-2 al citoplasma de la célula a través de endocitosis (mediada por ACE2 solo) o fusión directa con la membrana de la célula (Hoffmann *et al.*, 2020). Al ingresar al citoplasma, el ARN viral es traducido directamente por la maquinaria de síntesis de proteínas del huésped (Zhang *et al.*, 2020). Después, ocurre la replicación viral donde se requiere una proteína codificada por el virus, la polimerasa de ARN dependiente de ARN, para sintetizar los intermediarios de ARN necesarios para producir más ARN de cadena positiva de SARS-CoV-2. Por último, las proteínas y el ARN viral recién sintetizado se empaquetan en una nucleocápside completa que es liberada por la célula para propagar la infección (Shereen *et al.*, 2020).

Al igual que otros virus de ARN, el SARS-CoV-2 es susceptible a la evolución genética mientras se adapta a sus nuevos huéspedes humanos, lo cual da lugar a mutaciones a lo largo del tiempo, que resultan en variantes que pueden tener características diferentes a las de sus cepas originales (OMS, 2021).

1. 1. Patogenia

Respecto a su propagación, la ruta de transmisión con mayor probabilidad de presentarse es de persona a persona a través de gotas respiratorias (Cascella *et al.*, 2022).

La patogenia comprende dos etapas: una temprana y una tardía. La fase temprana se caracteriza por la replicación viral que da como resultado un daño tisular, seguida de una fase tardía en la que las células huésped infectadas desencadenan una respuesta inmunitaria con el reclutamiento de linfocitos T, monocitos y neutrófilos que liberan citocinas como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina-8 (IL-8), interleucina -12 (IL-12) e interferón gamma (IFN- γ) (Azkur *et al.*, 2020). Aunque el sistema respiratorio es el sistema más afectado por el SARS-CoV-2, también afecta el tracto gastrointestinal, el sistema hepatobiliar, el cardiovascular, el renal y el nervioso (Cascella *et al.*, 2022).

1. 2. Manifestaciones clínicas

Los pacientes que desarrollan la enfermedad suelen presentar fiebre, tos y dificultad para respirar y, con menor frecuencia, dolor de garganta, anosmia, disgeusia, anorexia, náuseas, malestar general, mialgias y diarrea. Por otra parte, pueden ocurrir manifestaciones extrapulmonares como la lesión renal aguda, que es la más frecuente y además se asocia con un mayor riesgo de mortalidad (Huang *et al.*, 2022).

La presentación clínica de la enfermedad se ha clasificado de acuerdo con el grado de severidad en leve, moderado, grave y crítico. El grado leve se refiere a pacientes sintomáticos que se ajustan a la definición de caso de la COVID-19, pero no presentan neumonía vírica ni hipoxia. El grado moderado corresponde a signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), pero sin signos de neumonía grave, en particular saturación de oxígeno $\geq 90\%$ (SpO₂) con aire ambiente. El grado severo incluye a pacientes con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min; disnea grave o SpO₂ $< 90\%$ en aire ambiente y por último el grado crítico, que es cuando el paciente presenta signos de oxigenación deficiente que incluyen síndrome de dificultad respiratoria (SDRA) leve: 200 mm Hg $< PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg (con PEEP o CPAP ≥ 5 cm H₂O), SDRA moderado: 100 mm Hg $< PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mm Hg (con PEEP ≥ 5 cm H₂O) o SDRA grave: PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mm Hg (con PEEP ≥ 5 cm H₂O) (OMS, 2020).

Se ha constatado que en los pacientes de sexo masculino de edad avanzada y con comorbilidad –obesidad, diabetes *mellitus*, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica y con condiciones neoplásicas– tienen riesgo de desarrollar la COVID-19 grave y sus complicaciones asociadas (Stokes *et al.*, 2020).

2. LA COVID-19 EN EL EMBARAZO

En el embarazo ocurren una serie de cambios fisiológicos e inmunológicos, entre los cuales se encuentran la adaptación del sistema inmunitario para permitir el crecimiento de un feto semiallogénico, cambios en la forma del tórax, elevación del diafragma por el crecimiento uterino, modificación de los volúmenes y capacidades pulmonares y un estado de hipercoagulabilidad, cambios que predisponen a las embarazadas a padecer una enfermedad grave después de la infección con virus respiratorios (Poon *et al.*, 2020).

Durante las pandemias de influenza de mayor impacto en los últimos cien años (1918, 1957-1958, 1968 y 2009), se observó que las mujeres embarazadas en su segundo o tercer trimestre tenían muchas más probabilidades de ser hospitalizadas o de morir en comparación con la población general (Mosby *et al.*, 2011; Rasmussen *et al.*, 2012). En la pandemia de influenza H1N1 de 1918, la proporción de letalidad entre las mujeres embarazadas fue del 27% (Rasmussen *et al.*, 2012). Para 1957 se estimó una tasa de mortalidad materna entre el 30-50% (Wong *et al.*, 2004). En 1968 el virus de la influenza H3N2 resultó en una tasa de mortalidad del 20% para las mujeres embarazadas (Oseghale *et al.*, 2022). Más adelante, durante la pandemia de H1N1 de 2009 en México ocurrieron 1 243 muertes maternas cuando, de acuerdo con las tendencias registradas, se esperaban 1 032 defunciones, es decir, acontecieron 211 más, por lo cual se concluyó que el aumento de la mortalidad materna se asoció con la influenza H1N1 (Fajardo-Dolci *et al.*, 2013).

Además del virus de la influenza, también se han documentado muertes maternas causadas por otros miembros de la familia de los coronavirus, entre ellos destaca el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1), donde la tasa de mortalidad de las mujeres embarazadas se aproximó al 25% (Wong *et al.*, 2004).

En relación con la COVID-19, los primeros estudios no registraban un mayor riesgo de morbilidad severa o mortalidad en embarazadas; sin embargo, el primer caso confirmado de muerte materna en el mundo asociado a esta enfermedad ocurrió a finales de marzo de 2020. En agosto del mismo año, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicó una alerta epidemiológica basada en estudios y resultados de la vigilancia de la COVID-19 que indicaron un mayor riesgo de formas graves en mujeres embarazadas, quienes fueron hospitalizadas en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), por lo cual se instó a los Estados Miembros a redoblar esfuerzos para asegurar el acceso a los servicios de atención prenatal, así como implementar medidas preventivas para reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la COVID-19 en todos los niveles del sistema de salud. Hasta ese momento, México y Brasil eran los países de América con la mayor cantidad de muertes maternas registradas (OMS-OPS, 2020).

En México los primeros casos de muerte materna por la COVID-19 se registraron en la semana epidemiológica 15 de 2020 (6-12 de abril) con 2 casos. Después, en la semana epidemiológica 29 (13 a 19 de julio) se registraron 85 casos, lo cual representó el 18.5% de las muertes maternas, que acumulan hasta esa fecha 499 casos; estos datos la posicionaron como la primer causa de mortalidad (Ibargüengoitia *et al.*, 2021).

Afortunadamente, desde la primera semana epidemiológica de 2022 la razón de mortalidad materna calculada se registró en 34.4 defunciones por cada 100 000 nacimientos estimados, que representa una disminución del 62.8% respecto a la misma semana epidemiológica del año anterior (Montoya, 2021). Al día de hoy, la mortalidad sigue en descenso, por lo que la COVID-19 ya no encabeza la lista como primera causa de mortalidad materna.

2. 1. Complicaciones de la COVID-19 en el embarazo

Datos obtenidos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos (EE. UU) han demostrado que las mujeres embarazadas con la COVID-19 son más propensas a ser admitidas en la UCI en comparación con mujeres no embarazadas (10.5 frente a 3.9 por 1 000 casos), recibir ventilación invasiva (2.9 frente a 1.1 por 1 000 casos), recibir oxigenación por membrana extracorpórea (0.7 frente a 0.3 por 1 000 casos) y muerte (15 frente a 1.2 por 1 000 casos) (Zambrano *et al.*, 2020).

Asimismo, se han documentado complicaciones obstétricas y fetales relacionadas a la COVID-19 como hipertensión gestacional, preeclampsia, síndrome HELLP, parto prematuro, bajo peso al nacer y muerte fetal (Sun *et al.*, 2021; Wei *et al.*, 2021), las cuales se ha sugerido son ocasionadas por el daño a la interfaz materno-fetal que genera el virus.

2. 2. Transmisión materna del SARS-CoV-2 al feto y recién nacido

La placenta suele ser una barrera eficaz que evita que las infecciones maternas se propaguen al feto (transmisión vertical) (Rad *et al.*, 2021). No obstante, es bien sabido que ciertos patógenos logran superar esta barrera (Wastnedge *et al.*, 2021) y, aunque todavía no hay un consenso de lo que ocurre con la COVID-19, existe evidencia que

indica que 2-5% de los recién nacidos de madres con la COVID-19 son infectados con SARS-CoV-2 (Allotey *et al.*, 2020; Angelidou *et al.*, 2021; Barrero-Castillero *et al.*, 2021; Shalish *et al.*, 2020).

Algunos estudios mencionan que la transmisión vertical del SARS-CoV-2 en el útero probablemente ocurre a través del torrente sanguíneo (Vivanti *et al.*, 2020; WHO, 2021). En tales casos, el virus debe cruzar la interfaz materno-fetal de la placenta para acceder a la circulación fetal. Por tanto, el SARS-CoV-2 puede infectar células placentarias; sin embargo, la infección placentaria por sí sola no se considera evidencia confirmatoria de transmisión vertical intrauterina (WHO, 2021).

Los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 infecta a las células placentarias aún están bajo investigación. Se ha demostrado que la coexpresión de los receptores ACE2 y TMPRSS2 es insignificante en las células placentarias del primer, segundo y tercer trimestre. Investigaciones posteriores demostraron que la proteína ACE2 estaba polarizada en el lado estromal (fetal) del sincitiotrofoblasto y TMPRSS2 estaba limitada al endotelio vellosito (Edlow *et al.*, 2020; Hecht *et al.*, 2020). Por lo tanto, se ha sugerido la posibilidad de que el SARS-CoV-2 infecte la placenta humana mediante el uso de mediadores de entrada celular no canónicos expresados en placenta, como la CSTL, furina y la lectina 1 similar a Ig que se une al ácido siálico (SIGLEC1), entre otros. Si bien estas moléculas se pueden usar para la infección por SARS-CoV-2, es probable que sean menos eficientes que ACE2 y TMPRSS2 (Hoffmann *et al.*, 2020), por lo que se están investigando nuevas proteínas candidatas que interactúen entre el huésped y el virus (Pique-Regi *et al.*, 2020).

Aunado a los probables mecanismos de entrada en las células placentarias, el daño por el virus en el tejido placentario ha sido evidente. En placentas de pacientes de la población mexicana se han descrito hallazgos histopatológicos de trombosis, infartos y remodelación de la pared vascular en las vellosidades coriónicas y la decidua, además de mala perfusión vascular materna con arteriopatía decidual (Flores *et al.*, 2021). En conjunto, se ha visto que esto conduce a la predisposición de la barrera placentaria para facilitar el paso del SARS-CoV-2 (figura 1).

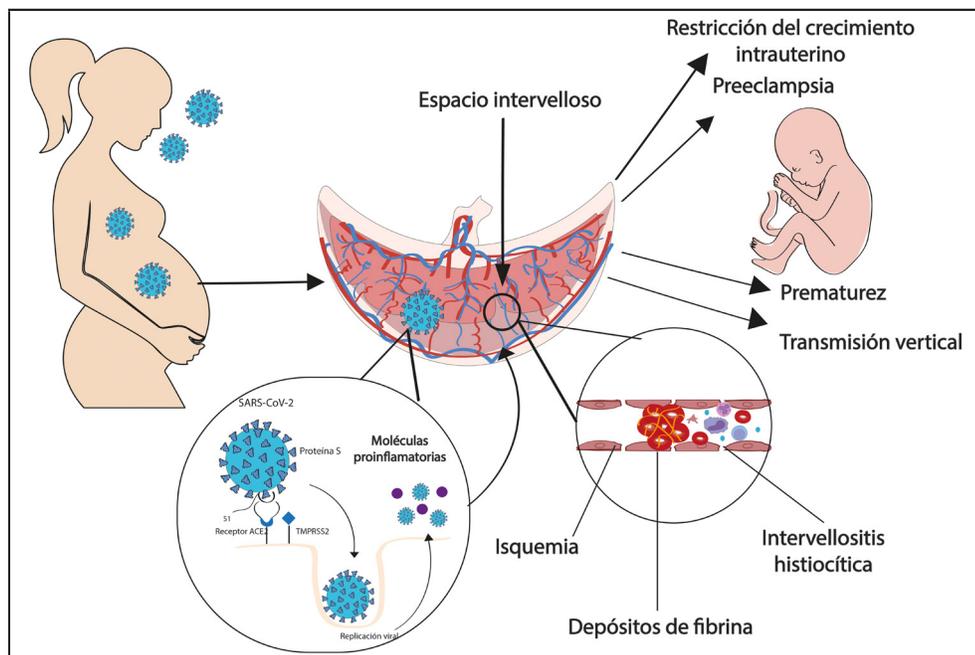


FIGURA 1
Efecto del SARS-Cov-2 en placenta

Fuente: elaboración propia.

Nota: el SARS-CoV-2 ingresa a la circulación materna y genera endotelitis, que se acompaña de una acumulación de células inflamatorias, trombosis, hinchazón, apoptosis y piroptosis. A lo anterior, se suma la presencia de intervellositis histiocítica crónica y necrosis trofoblástica que resulta en una destrucción del lecho capilar vellosito, obstrucción del espacio intervelloso; estas condiciones provocan mala perfusión e insuficiencia placentaria.

Por otra parte, se han detectado anticuerpos IgM e IgG a SARS-CoV-2 en algunos recién nacidos de mujeres infectadas (Kotlyar *et al.*, 2021; Zeng *et al.*, 2020). Los anticuerpos IgG pueden atravesar la placenta; sin embargo, los IgM al ser de mayor tamaño por lo general no la atraviesan, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 se transmitirse *in utero*.

De igual importancia, se ha evaluado la transmisión del virus al recién nacido a través de la leche materna. Por fortuna, la mayoría de los estudios sugieren que un porcentaje muy bajo de mujeres lactantes infectadas con SARS-CoV-2 tienen ARN viral detectable en la leche materna y no presenta replicación competente de SARS-CoV-2 (Chambers *et al.*, 2020). Así también, se ha identificado que la lactancia de mujeres que tuvieron la infección durante el embarazo o posparto brinda inmunidad al recién nacido. Los neonatos amamantados tienen niveles significativamente más altos de IgA e IgG específicas del SARS-CoV-2 en saliva en comparación con controles e inclusive tienen la capacidad de neutralizar la infectividad del SARS-CoV-2 *in vitro* (Pace *et al.*, 2021). Por ello, la OMS y los CDC incentivan la continuación de la lactancia materna de mujeres con la COVID-19 (CDC, 2022a; WHO, 2020).

3. LA COVID-19 EN EL NEONATO

Por fortuna, el pronóstico de los recién nacidos con la COVID-19 se considera bueno, ya que por lo general presentan una enfermedad de leve a moderada, con una tasa de mortalidad inferior al 2% (García *et al.*, 2022).

Las presentaciones clínicas más comunes de la COVID-19 en neonatos son dificultad respiratoria (40%), fiebre (32%) e intolerancia alimentaria (24%) y, en casos excepcionales, se han documentado síntomas del sistema nervioso central como convulsiones (Ferreira *et al.*, 2022). En reportes de caso se ha descrito el desarrollo del síndrome inflamatorio multisistémico en recién nacidos, incluyendo fiebre y afectaciones de dos o más sistemas, así como evidencia de marcadores inflamatorios elevados como PCR, procalcitonina, dímero D, ferritina e IL-6, ocasionado por una disregulación inmunitaria asociada con la transferencia transplacentaria de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 o anticuerpos desarrollados en el recién nacido después de la infección por el SARS-CoV-2 (More *et al.*, 2022). Estos casos graves de infección se han descrito en neonatos extremadamente prematuros o pacientes con comorbilidades, que atribuyen su gravedad final a múltiples factores y no solo a la infección viral (Carvajal *et al.*, 2022).

Estos antecedentes sustentan el impacto directo en el recién nacido, secundario a la infección materna, independientemente de la positividad o negatividad de la prueba neonatal, ya que se presentan signos respiratorios y mayor ingreso a la UCI entre los recién nacidos de mujeres con diagnóstico de la COVID-19 (Giuliani *et al.*, 2022).

4. VACUNACIÓN ANTI-COVID-19

Al no existir cura para la COVID-19, se optó por instaurar medidas de prevención como la vacunación con el fin de activar al sistema inmunitario y conducirlo a la producción de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2. Los esfuerzos extraordinarios de los investigadores de todo el mundo condujeron al desarrollo de vacunas a una velocidad sin precedentes; una muestra de ello fue el primer programa de vacunación masiva que comenzó a principios de diciembre de 2020. Por su parte, México dio inicio a su campaña de vacunación en las mismas fechas con una administración escalonada y organizada en cinco etapas, que priorizaron tanto a los grupos vulnerables como a los trabajadores del área de la salud (Secretaría de Salud, 2020).

Las vacunas aprobadas, y que han sido aplicadas en la mayoría de la población mundial, son BNT162b2 (basada en ARNm, BioNTech/Pfizer), mRNA-1273 (basada en ARNm, Moderna), Ad26.COV2.S y ChAdOx1 nCoV-19. Además, se han desarrollado otras vacunas como en India (Covaxin), Rusia (Sputnik V) y China (CoronaVac), entre otras (Abdulla *et al.*, 2021; Edwards y Orenstein, 2022; WHO, 2022b). En la actualidad,

continúa el desarrollo de nuevas vacunas que puedan mejorar la eficacia y seguridad de las que existen ya; un ejemplo es la vacuna mexicana Patria, basada en un paramixovirus recombinante de la enfermedad de Newcastle (rNDV). Los avances en esta vacuna han mostrado buena seguridad y tolerancia, aunque aún es necesario optimizar la dosis y una vía de administración más efectiva. De incrementar su efectividad, la vacuna Patria sería considerada una opción efectiva para países de bajos ingresos sobre todo por sus bajos costos de producción a gran escala (Ponce-de-León *et al.*, 2022).

De acuerdo con datos epidemiológicos actuales, hasta enero de 2023 el 69.4% de la población mundial ha recibido al menos una dosis de una vacuna contra la COVID-19. Hasta este momento se registraron 13.24 billones de dosis administradas en todo el mundo y se administran 1.71 millones cada día. En específico, en México, se han vacunado a 99.07 millones de personas, lo que equivale a aproximadamente al 77.7% de la población (Mathieu *et al.*, 2020).

Hoy en día, diversos estudios de seguimiento evalúan la eficacia de las vacunas. La mayoría de las investigaciones se ha centrado en las vacunas de ARNm, ya que han mostrado que la eficacia o efectividad contra la enfermedad grave se mantiene alta hasta seis meses después de la vacunación ($\geq 70\%$), aunque también se sabe que posterior a este periodo hay una caída en la eficacia o efectividad para la enfermedad grave, lo que ha llevado a administrar una dosis más de refuerzo (Feikin *et al.*, 2022). Al respecto, en un estudio se encontró que las tasas de casos de la COVID-19 fueron más bajas entre las personas con un esquema completo de vacunación más una dosis de refuerzo en comparación con las personas completamente vacunadas sin una dosis de refuerzo, y mucho más bajas que las tasas entre las personas no vacunadas (Johnson *et al.*, 2022).

4. 1. Vacunación en embarazadas

En un inicio no se contempló a la población embarazada en los ensayos clínicos de evaluación de las vacunas debido a la incertidumbre de sus efectos en las gestantes y sus productos; no obstante, ante el aumento de la mortalidad materna por el contagio con SARS-CoV-2, la OMS y los CDC recomendaron la aplicación de un esquema de vacunación contra la COVID-19 a las mujeres embarazadas, la cual dio inicio en diciembre de 2020.

Los primeros datos de seguridad de las vacunas en el embarazo surgieron con las vacunas de ARNm BNT162b2 (Pfizer) y ARNm-1273 (Moderna) debido a que los primeros países (EE.UU e Israel) en ofrecer la vacuna durante el embarazo las estaban utilizando. Los CDC sugirieron el uso de estas vacunas sobre otras como la de J&J/Janssen como vacunación principal y de refuerzo (ACOG, 2022).

Para el caso de México, en mayo de 2021, el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades informó el inicio de la vacunación en mujeres embarazadas a partir de la novena semana de gestación y, a diferencia de las recomendaciones hechas por los CDC, en nuestro país se aplica una amplia variedad de vacunas, incluyendo AstraZeneca, CanSino, Pfizer-BioNTech, Sinovac y Sputnik V (Secretaría de Salud, 2021).

4.1.1. Efectividad y respuesta inmune en el embarazo y lactancia por vacunación

Con el inicio de la vacunación en mujeres embarazadas se dio pauta a la investigación de su eficacia con y sin infección previa, momento oportuno para la aplicación del esquema y posibilidad de una dosis de refuerzo, así como la probable transferencia de inmunidad pasiva de la madre al feto vía transplacentaria o al recién nacido vía leche materna (figura 2).

La inmunización durante el embarazo tiene como objetivo proteger a las mujeres contra la infección clínicamente relevante, reducir resultados fetales adversos y proteger al infante durante sus primeros cuatro y seis meses de vida (Abu-Raya *et al.*, 2021).

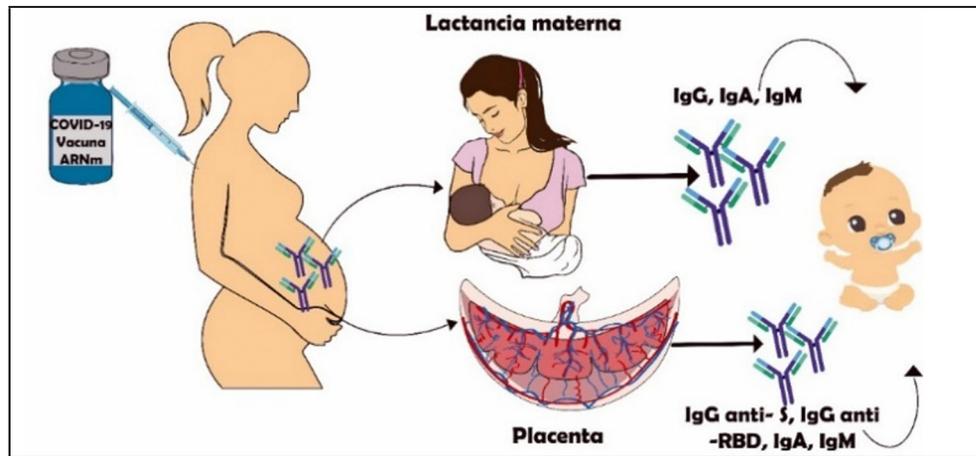


FIGURA 2

Transmisión de anticuerpos por vacunación materna a recién nacidos

Fuente: elaboración propia.

Nota: al vacunar a las mujeres embarazadas se producen anticuerpos contra SARS-Cov-2 que pueden ser transferidos vía placentaria hacia el feto y vía lactancia materna hacia el recién nacido.

Se ha reportado que la efectividad de las vacunas para las mujeres embarazadas es similar a la de la población general. La efectividad estimada para la infección sintomática es del 66% en los días 14 a 20 después de la primera dosis, del 76% en los días 21 a 27 después de la primera dosis y del 97% en los días 7 a 56 después de la segunda dosis. En relación con la efectividad de la vacuna para hospitalización, resulta del 89% en los días 7 a 56 después de la segunda dosis (Dagan *et al.*, 2021). Datos recientes indican que las vacunas de ARNm tienen la mayor eficacia y una protección adecuada para la presentación grave o las complicaciones de la enfermedad; no obstante, las vacunas de vectores virales también proporcionan una protección adecuada cuando son administradas con un refuerzo. Esta eficacia persiste durante al menos diez meses después de la última dosis administrada con ambos tipos de vacuna (Villar *et al.*, 2023). Más aún, al estudiar las placentas de mujeres gestantes, no se mostró un aumento en la incidencia de arteriopatía decidual, mala perfusión vascular fetal, villitis crónica de bajo grado o intervillositis histiocítica crónica en comparación con mujeres embarazadas no vacunadas (Shanes *et al.*, 2021).

Hasta el momento, no hay datos precisos sobre los beneficios o riesgos de la vacuna para los niños amamantados. Por ejemplo, como BNT162b2 no es una vacuna de virus vivo atenuado, el ARNm no ingresa al núcleo de la célula y se degrada rápidamente; por lo tanto, se sugiere que es poco probable que represente un riesgo para el lactante. Con base en estas consideraciones, la OMS y algunos estudios recomiendan continuar con la lactancia, en especial durante el primer año de vida porque se reporta que los niveles de anticuerpos maternos específicos del SARS-CoV-2 persisten en la leche materna después de la administración del refuerzo durante al menos doce meses (Marshall *et al.*, 2022; WHO, 2022a).

Para determinar si la vacunación genera inmunidad en mujeres embarazadas y sus hijos, se han realizado múltiples estudios donde se evalúa el paso de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en suero, cordón umbilical y leche materna (tabla 1).

Estos resultados sugieren que la vacunación genera una buena respuesta inmunológica y que, incluso, supera la respuesta generada en embarazadas con infección previa y sin vacunación, además de recalcar la importancia de aplicar el esquema completo con sus respectivos refuerzos para asegurar la máxima protección inmunológica. Aunado a esto, se ha descrito una disminución en la infección entre las gestantes vacunadas a diferencia de las no vacunadas y más aún en aquellas en quienes se les aplicó una dosis de refuerzo en el tercer trimestre (Piekos *et al.*, 2022). A su vez, se describe que esta respuesta varía dependiendo del trimestre de embarazo en el que se encuentren las pacientes al momento de la vacunación.

TABLA 1
Producción de anticuerpos maternos por vacunación contra la COVID-19 y su transferencia por distintas vías al feto o recién nacido

Autor (es) y año	Tipo de estudio	n	Vacuna (s) aplicada(s)	Vacunación	Anticuerpo evaluado	Sangre materna	Sangre cordón umbilical	Leche materna
Yang <i>et al.</i> , 2022	Cohorte	1 359 embarazadas 1 362 neonatos	Pfizer-BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273 o Johnson & Johnson/Janssen JNJ-78436735	Primer trimestre	IgG anti-S	Con esquema completo de vacunación se presentaron niveles más altos que con una sola dosis aplicada en tercer trimestre	Mismo resultado que en sangre materna	No se evaluó
Gray <i>et al.</i> , 2021	Cohorte	131 mujeres (84 embarazadas, 31 lactantes y 16 no embarazadas) 10 neonatos Segundo grupo: 37 embarazadas infectadas con SARS-CoV-2	BNT162b2 Pfizer/BioNTech o mRNA-1273 Moderna	V0, V1, V2*	IgM, IgA e IgG anti S y RBD	De V0-V1 aumentaron los niveles de todos los anticuerpos Detección de niveles más altos en mujeres vacunadas vs. embarazadas con infección	Detección de IgG RBD y anti S	De V0-V2 solo aumentaron niveles de IgG RBD
Collier <i>et al.</i> , 2021	Cohorte	Vacunadas: 103 (30 embarazadas y 57 no embarazadas ni amantando) 9 neonatos Grupo control: mujeres infectadas no vacunadas (22 embarazadas y 6 no embarazadas)	BNT162b2 Pfizer/BioNTech o mRNA-1273 Moderna	Antes vs. después de vacunación Embarazadas infectadas no vacunadas vs. mujeres infectadas no vacunadas Momento del parto Mujeres infectadas no vacunadas	IgG RBD, NT50** NT50** IgG RBD NT50** IgG RBD NT50**	Niveles aumentaron Menores niveles en embarazadas vs no embarazadas - - - - - -	- - Mayores niveles en cordón que en sangre materna Menores niveles en cordón que en sangre materna Menores niveles en cordón que en sangre materna Mayores niveles en cordón que en sangre materna.	- - - - - Mayor producción de todos los anticuerpos

Fuente: elaboración propia.

Nota: *V0 (momento de la primera dosis de vacuna), V1 (momento de la segunda dosis de vacuna), V2 (dos a seis semanas después de la segunda dosis de vacuna). **NT50 (anticuerpo neutralizante de pseudovirus)

Algunos estudios sugieren que la inmunización se realice al inicio del tercer trimestre, entre las semanas 27 y 31, ya que se reporta una mayor producción de anticuerpos de IgG específicas anti-RBD en el suero neonatal en comparación con la vacunación en el final del tercer trimestre, así como una mayor tasa de transferencia placentaria de anticuerpos y su presencia en leche materna; sin embargo, a pesar de la transferencia, un estudio encontró que los anticuerpos maternos contra el virus disminuyen dentro de los seis meses posteriores a la primera dosis de vacunación (Marshall *et al.*, 2022; Nunes y Madhi, 2022).

Recientemente, se ha demostrado que la dosis de refuerzo es esencial para obtener niveles de anticuerpos más altos y duraderos tanto en circulación como en leche materna (Marshall *et al.*, 2022). Por lo anterior, se considera que la edad gestacional en la que se aplique el esquema de vacunación es determinante para la respuesta inmunológica materna y la transferencia de anticuerpos a sus hijos. De forma similar, se debe tener en cuenta el tipo de vacuna que se está aplicando. Otros datos mostraron niveles de anticuerpos neutralizantes más bajos en muestras de leche materna de madres vacunadas con CanSino en comparación con resultados obtenidos de la vacunación con Pfizer y J&J (Cabanillas-Bernal *et al.*, 2022).

4.1.2. Seguridad y efectos adversos por vacunación en embarazadas

A pesar de los esfuerzos, continúa la preocupación por los efectos secundarios que las vacunas generen en las pacientes gestantes. Para su evaluación, un estudio reportó que 17 005 personas (97.0 %) informaron reacciones posteriores a la vacunación después de la primera dosis; entre las reacciones más comunes se encuentran el dolor en el lugar de la inyección (91,4 %) y la fatiga (31,3 %). Además, 499 participantes presentaron fiebre después de la dosis 1 (incluidas 131 embarazadas) y 3 293 participantes después de la dosis 2 (incluidas 1 051 embarazadas). Entre las lactantes, 155 informaron interrupción de la lactancia después de la vacunación con la primera dosis y 130 después de la segunda dosis. Asimismo, algunas pacientes reportaron disminución de suministro de leche durante menos de 24 horas (Kachikis *et al.*, 2021).

Con los datos anteriores, se advierte que estos efectos secundarios son similares a los que se han presentado en la población general, por lo que no se considera que representen un riesgo considerable para las mujeres embarazadas para tomar la decisión de detener su vacunación.

Por otro lado, los datos de los CDC que incluyeron a casi 2 500 mujeres revelaron que el riesgo acumulativo de aborto espontáneo en mujeres inmunizadas contra la COVID-19 entre 6 a 20 semanas de gestación fue de 14,1%, resultado que no difiere de lo informado en dos cohortes históricas, donde se encontró que el riesgo acumulativo de aborto espontáneo osciló entre el 15 y 13% respectivamente (Mukherjee *et al.*, 2013; Goldhaber y Fireman, 1991; Zauche *et al.*, 2021). Así también, en un estudio retrospectivo sobre la seguridad de la inmunización contra la COVID-19 entre mujeres embarazadas, la tasa de anomalías congénitas importantes fue del 2,2%, en consonancia con lo reportado sin la inmunización (Shimabukuro *et al.*, 2021). De manera particular, en un estudio de cohorte no se detectó un mayor riesgo de morbilidad o mortalidad infantil temprana entre los recién nacidos vivos expuestos prenatalmente a la vacuna BNT162b2 en comparación con niños no expuestos (Goldshstein *et al.*, 2022).

En abril de 2021 se publicaron los primeros datos sobre la seguridad de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 administradas durante el embarazo por medio del análisis de tres bases de datos relacionadas con la seguridad de las vacunas, incluyendo el registro de embarazos y vacunación contra la COVID-19 de v-safe (CDC, 2022b). Hasta el 14 de febrero de 2022 se identificaron a más de 201 000 embarazos en el registro v-safe y de los datos recopilados hasta el 28 de febrero del mismo año no se identificó ningún problema de seguridad basado en el perfil de reactogenicidad y los eventos adversos observados entre las embarazadas (ACOG, 2022).

4.1.4. Aceptación de la vacunación

Es desafortunado que aún con los buenos resultados de seguridad y eficacia que se han obtenido sobre la vacunación en esta población, la baja confianza en la vacuna sigue siendo una barrera considerable para su aceptación entre las mujeres embarazadas y esto ha sido un desafío especial durante la pandemia.

En un estudio se encontró que la proporción de mujeres que están dispuestas a vacunarse durante el embarazo es del 49.1% y la proporción de mujeres lactantes es del 61.6 % (Carbone *et al.*, 2022). En países como Escocia la aceptación notificada de la vacuna contra la COVID-19 durante el embarazo fue del 15% al 23% (Public Health Scotland, 2021), en el Reino Unido la aceptación fue del 22% (Iacobucci, 2021) y en EE. UU fue del 16.3% (Razzaghi *et al.*, 2021). Sorpresivamente, en países como México y la India el nivel de aceptación de la vacuna fue superior al 80% (Skjefte *et al.*, 2021).

PROSPECTIVA

Con la evolución de los distintos microorganismos patógenos que existen se prevé que en un futuro no muy lejano se presenten otras pandemias como la que ocurrió con de la COVID-19. Esto da pauta a pensar en los errores que se han cometido en pandemias previas y en las soluciones que se han presentado para cada una de las poblaciones, en específico en los grupos de riesgo. Es de suma importancia destacar que con los antecedentes y resultados anteriores el embarazo constituye un factor de riesgo para las mujeres y es necesario plantear propuestas y soluciones concisas para tener en cuenta en las poblaciones de riesgo en situaciones así, crear abordajes o algoritmos precisos que contrarresten los desenlaces que se han presentado previamente y buscar áreas de oportunidad para mejorar los puntos débiles. Es fundamental entender que excluir poblaciones, como la de mujeres embarazadas en contextos como éste, no siempre es la mejor decisión.

CONCLUSIONES

La COVID-19 es una enfermedad que aún no se comprende del todo; sin embargo, se continúa trabajando para dilucidar las repercusiones se sigan generando en la población. Por otro lado, aunque las mujeres embarazadas sean un grupo vulnerable al desarrollo de la forma grave de la enfermedad y a una mayor mortalidad se han identificado resultados prometedores con la vacunación. Se ha encontrado una buena respuesta inmunológica en la madre, quien puede transferir al producto una herramienta de protección al momento del nacimiento. Hasta este momento los datos de seguridad de la inmunización son confiables; no obstante, por el corto tiempo transcurrido, todavía quedan muchas interrogantes e hipótesis por probar, por lo que se deben continuar los estudios para determinar el momento oportuno para la vacunación con el fin de brindar la mayor protección posible tanto a la madre como a su hijo y, por otro lado, esclarecer el efecto que deja el virus en la salud de las mujeres embarazadas, así como las repercusiones en los niños de madres infectadas y en los niños infectados a edades temprana. Y con encontrar el mejor abordaje y adecuada atención para el binomio e incidir a tiempo para evitar alguna complicación que perjudique la calidad de vida de ambos.

AGRADECIMIENTOS

Se extiende un especial agradecimiento a los árbitros que aportaron una mejora a la estructura del artículo y a CIENCIA *ergo-sum* por permitirnos un espacio para la difusión del conocimiento.

REFERENCIAS

Abdulla, Z. A., Al-Bashir, S. M., Al-Salih, N. S., Aldamen, A. A., & Abdulazeez, M. Z. (2021). A Summary of the SARS-CoV-2 vaccines and technologies available or under development. *Pathogens*, 10(7), 788. <https://doi.org/10.3390/pathogens10070788>

- Abu-Raya, B., Madhi, S. A., Omer, S. B., Amirthlingam, G., Giles, M. L., Flanagan, K. L., Zimmermann, P., O’Ryan, M., Safadi, M. A.,... & Esposito, S. (2021). Global perspectives on immunization against SARS-CoV-2 during pregnancy and priorities for future research: An international consensus paper from the world association of infectious diseases and immunological disorders. *Frontiers in Immunology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.808064>
- Allotey, J., Stallings, E., Bonet, M., Yap, M., Chatterjee, S., Kew, T., Debenham, L., Llavall, A. C., Dixit, A.,... & the PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *The BMJ*, *370*. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
- Adhanom, T. (2020). *Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020*. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). (2022). *COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care*. https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care?utm_source=redirect&utm_medium=web&utm_campaign=int
- Angelidou, A., Sullivan, K., Melvin, P. R., Shui, J. E., Goldfarb, I. T., Bartolome, R., Chaudhary, N., Vaidya, R., Culic, I.,... & 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). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.7523>
- Azkur, A. K., Akdis, M., Azkur, D., Sokolowska, M., van de Veen, W., Brüggem, M. C., O’Mahony, L., Gao, Y., Nadeau, K., & Akdis, C. A. (2020). Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, *75*(7), 1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
- Barrero-Castillero, A., Beam, K. S., Bernardini, L. B., Ramos, E., Davenport, P. E., Duncan, A. R., Fraiman, Y. S., Frazer, L. C., Healy, H.,... & Harvard Neonatal-Perinatal Fellowship COVID-19 Working Group. (2021). COVID-19: neonatal-perinatal perspectives. *Journal of Perinatology*, *41*(5), 940–951. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00874-x>
- Buekens, P., Alger, J., Bréart, G., Cafferata, M. L., Harville, E., & Tomasso, G. (2020). A call for action for COVID-19 surveillance and research during pregnancy. *The Lancet. Global Health*, *8*(7), e877–e878. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30206-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30206-0)
- Cabanillas-Bernal, O., Cervantes-Luevano, K., Flores-Acosta, G. I., Bernáldez-Sarabia, J., & Licea-Navarro, A. F. (2022). COVID-19 neutralizing antibodies in breast milk of mothers vaccinated with three different vaccines in Mexico. *Vaccines*, *10*(4), 629. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040629>
- Carbone, L., Di Girolamo, R., Mappa, I., Saccone, G., Raffone, A., Di Mascio, D., De Vivo, V., D’Antonio, F., Guida, M., Rizzo, G., & Maria Maruotti, G. (2022). Worldwide beliefs among pregnant women on SARS-CoV-2 vaccine: a systematic review. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, *268*, 144–164. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.12.003>
- Carvajal, J., Casanello, P., Toso, A., Farías, M., Carrasco-Negue, K., Araujo, K., Valero, P., Fuenzalida, J., Solari, C., & Sobrevia, L. (2022). Functional consequences of SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetoplacental unit, and neonate. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, *1869*(1). <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166582>
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2022). *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/>

- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2022a). *Breastfeeding and caring for newborns if you have COVID-19*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/pregnancy-breastfeeding.html>
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2022b). *V-safe COVID-19 vaccine pregnancy registry*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>
- Chambers, C. D., Krogstad, P., Bertrand, K., Contreras, D., Tobin, N. H., Bode, L., & Aldrovandi, G. M. (2020). Evaluation of SARS-CoV-2 in Breastmilk from 18 Infected Women. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.12.20127944>
- Chan, J. F., To, K. K., Tse, H., Jin, D. Y., & Yuen, K. Y. (2013). Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends in Microbiology*, 21(10), 544-555. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.05.005>
- Collier, A. Y., McMahan, K., Yu, J., Tostanoski, L. H., Aguayo, R., Ansel, J., Chandrashekar, A., Patel, S., Apraku, E.,... & Barouch, D. H. (2021). Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women. *JAMA*, 325, 2370-2380. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7563>
- CSG (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses). (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Dagan, N., Barda, N., Biron-Shental, T., Makov-Assif, M., Key, C., Kohane, I. S., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Hernandez-Diaz, S., Reis, B. Y., & Balicer, R. D. (2021). Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nature Medicine*, 27(10), 1693-1695. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01490-8>
- De Abajo, F. J., Rodríguez-Martín, S., Lerma, V., Mejía-Abril, G., Aguilar, M., García-Luque, A., Laredo, L., Laosa, O., Centeno-Soto, G. A.,... & MED-ACE2-COVID19 study group (2020). Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*, 395(10238), 1705-1714. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31030-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31030-8)
- Du, L., He, Y., Zhou, Y., Liu, S., Zheng, B. J., & Jiang, S. (2009). The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nature reviews. Microbiology*, 7(3), 226-236. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2090>
- Edlow, A. G., Li, J. Z., Collier, A. Y., Atyeo, C., James, K. E., Boatman, A. A., Gray, K. J., Bordt, E. A., Shook, L. L.,... Alter, G. (2020). Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open*, 3(12). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>
- Edwards, K., & Orenstein, W. (2022). *COVID-19: Vaccines*. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines#references>
- Fajardo-Dolci, G., Meljem-Moctezuma, J., Vicente-González, E., Venegas-Páez, F. V., Villalba-Espinoza, I., Pérez-Cardoso, A. L., Barrón-Saldaña, D. A., Montesinos-Gómez, G., Aguirre-Güemez, A. V.,... & Aguirre-Gas, H. G. (2013). Análisis de las muertes maternas en México ocurridas durante 2009. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 51(5), 486-495. <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im135b.pdf>
- Feikin, D., Higdon, M., Abu-Raddad, L., Andrews, N., Araos, R., Goldberg, Y., Groome, M., Huppert, A., O'Brien, K.,... & Patel, M. (2022). Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*, 399(10328), 924-944. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00152-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00152-0)

- Ferreira, G., Blasina, F., Rodríguez, M., Anesetti, G., Sapiro, R., Chavarría, L., Cardozo, R., Rey, G., Sobrevia, L., & Nicolson, G. L. (2022). Pathophysiological and molecular considerations of viral and bacterial infections during maternal-fetal and -neonatal interactions of SARS-CoV-2, Zika, and mycoplasma infectious diseases. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1868(1). <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166285>
- Flores, A., Miranda, J., Vega, S., Valdespino, Y., Helguera, C., Espejel, A., Borboa, H., Espino y Sosa, S.,... & Estrada, G. (2021). Molecular insights into the thrombotic and microvascular injury in placental endothelium of women with mild or severe COVID-19. *Cells*, 10, 364. <https://doi.org/10.3390/cells10020364>
- García, H., Allende-López, A., Morales-Ruíz, P., Miranda-Navales, G., & Villasis-Keever, M. Á. (2022). COVID-19 in Neonates with Positive RT-PCR Test. Systematic Review. *Archives of Medical Research*, 53(3), 252-262. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.03.001>
- Giuliani, F., Oros, D., Gunier, R. B., Deantoni, S., Rauch, S., Casale, R., Nieto, R., Bertino, E., Rego, A.,... Villar, J. (2022). Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: results from the INTERCOVID multinational cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 227(3). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.019>
- Goldhaber, M. K., & Fireman, B. H. (1991). The fetal life table revisited: spontaneous abortion rates in three Kaiser Permanente cohorts. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 2(1), 33-39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2021664/>
- Goldshstein, I., Steinberg, D. M., Kuint, J., Chodick, G., Segal, Y., Shapiro Ben David, S., & Ben-Tov, A. (2022). Association of BNT162b2 COVID-19 vaccination during pregnancy with neonatal and early infant outcomes. *JAMA pediatrics*, 176(5), 470-477. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.0001>
- Gray, K. J., Bordt, E. A., Atyeo, C., Deriso, E., Akinwunmi, B., Young, N., Baez, A. M., Shook, L. L., Cvrk, D., James, K.,... & Edlow, A. G. (2021). Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225(3). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023>
- Hecht, J. L., Quade, B., Deshpande, V., Mino-Kenudson, M., Ting, D. T., Desai, N., Dygulska, B., Heyman, T., Salafia, C., Shen, D.,... & Roberts, D. J. (2020). SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Modern Pathology*, 33(11). <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0639-4>
- Hoffmann, M., Kleine, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T., Herrler, G., Wu, N.,... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181, 271-280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Huang, L., Li, X., Gu, X., Zhang, H., Ren, L., Guo, L., Liu, M., Wang, Y., Cui, D.,... & Cao, B. (2022). Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 10(9), 863-876. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)
- Iacobucci, G. (2021). Covid-19 and pregnancy: vaccine hesitancy and how to overcome it. *BMJ*, 375. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2862>
- Ibargüengoitia, F., Lira, J., & Sepúlveda, C. (2021). Mortalidad materna por COVID-19 en México (Resumen). *Ginecología y Obstetricia de México*, 89(9). <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101580&id2=>
- Jiang, S., Hillyer, C., & Du, L. (2020). Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends in Immunology*, 41(5), 355-359. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.007>

- Johnson, A. G., Amin, A. B., Ali, A. R., Hoots, B., Cadwell, B. L., Arora, S., Avoundjian, T., Awofeso, A. O., Barnes, J.,... & Scobie, H. M. (2022). COVID-19 incidence and death rates among unvaccinated and fully vaccinated adults with and without booster doses during periods of delta and omicron variant emergence - 25 U.S. Jurisdictions, April 4-December 25, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71(4), 132-138. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7104e2>
- Kachikis, A., Englund, J. A., Singleton, M., Covelli, I., Drake, A. L., & Eckert, L. O. (2021). Short-term reactions among pregnant and lactating individuals in the first wave of the COVID-19 vaccine rollout. *JAMA Network Open*, 4(8). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.21310>
- Kotlyar, A. M., Grechukhina, O., Chen, A., Popkhadze, S., Grimshaw, A., Tal, O., Taylor, H.S., & Tal, R. (2021). Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(1), 35-53. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>
- Marshall, N. E., Blanton, M. B., Doratt, B. M., Malherbe, D. C., Rincon, M., True, H., McDonald, T., Beauregard, C., Adatorwovor, R., & Messaoudi, I. (2022). SARS-CoV-2 vaccine booster elicits robust prolonged maternal antibody responses and passive transfer via the placenta and breastmilk. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.11.29.518385>
- Mathieu, E., Ritchie, H., Rodés-Guirao, L., Appel, C., Giattino, C., Hasell, J., Macdonald, B., Dattani, S., Beltekian, D., Ortiz-Ospina, E., & Roser, M. (2020). *Coronavirus (COVID-19) Vaccinations*. Our World in Data. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- Montoya, Y. (2021). *Informe semanal de notificación inmediata de muerte materna. Semana Epidemiológica 52 de 2021*. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/690500/MM_2021_SE52.pdf
- More, K., Aiyer, S., Goti, A., Parikh, M., Sheikh, S., Patel, G., Kalleem, V., Soni, R., & Kumar, P. (2022). Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N) associated with SARS-CoV2 infection: a case series. *European Journal of Pediatrics*, 181(5), 1883-1898. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04377-z>
- Mosby, L. G., Rasmussen, S. A., & Jamieson, D. J. (2011). 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(1), 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.033>
- Mukherjee, S., Velez Edwards, D. R., Baird, D. D., Savitz, D. A., & Hartmann, K. E. (2013). Risk of miscarriage among black women and white women in a U.S. Prospective Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, 177(11), 1271-1278. <https://doi.org/10.1093/aje/kws393>
- Nunes, M. C., & Madhi, S. A. (2022). COVID-19 vaccines in pregnancy. *Trends in Molecular Medicine*, 28(8), 662-680. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.04.012>
- OMS (Organización Mundial de la Salud). (2020). *Manejo clínico de la COVID-19*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>
- OMS (Organización Mundial de la Salud). (2021). *Enfermedad por coronavirus (COVID-19): variantes del SARS-COV-2*. [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-variants-of-sars-cov-2](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-variants-of-sars-cov-2)
- OPS-OMS(Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud). (2020). *Alerta epidemiológica: COVID-19 en el embarazo*. <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-covid-19-durante-embarazo-13-agosto-2020#:~:text=Estudios%20y%20resultados%20de%20la,a%20Unidades%20de%20Cuidados%20Intensivos>
- Oseghale, O., Vlahos, R., O'Leary, J. J., Brooks, R. D., Brooks, D. A., Liong, S., & Selemidis, S. (2022). Influenza virus infection during pregnancy as a trigger of acute and chronic complications. *Viruses*, 14(12), 2729. <https://doi.org/10.3390/v14122729>

- Pace, R. M., Williams, J. E., Järvinen, K. M., Belfort, M. B., Pace, C., Lackey, K. A., Gogel, A. C., Nguyen-Constant, P., Kanagaiah, P.,... & McGuire, M. K. (2021). Characterization of SARS-CoV-2 RNA, antibodies, and neutralizing capacity in milk produced by women with COVID-19. *mBio*, 12(1). <https://doi.org/10.1128/mBio.03192-20>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., & Moher, D. (2021). Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 134, 103-112. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.003>
- Piekos, S. N., Hwang, Y. M., Roper, R. T., Sorensen, T., Price, N. D., Hood, L., & Hadlock, J. J. (2022). The effect of COVID-19 vaccination and booster on maternal-fetal outcomes: a retrospective multicenter cohort study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.08.12.22278727>
- Pique-Regi, R., Romero, R., Tarca, A. L., Luca, F., Xu, Y., Alazizi, A., Leng, Y., Hsu, C. D., & Gomez, N. (2020). Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2?. *eLife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.58716>
- Ponce-de-León, S., Torres, M., Soto-Ramírez, L. E., José Calva, J., Santillán-Doherty, P., Carranza-Salazar, D. E., Carreño, J. M., Carranza, C., Juárez, E.,... & Lozano-Dubernard, B. (2022). Safety and immunogenicity of a live recombinant Newcastle disease virus-based COVID-19 vaccine (Patria) administered via the intramuscular or intranasal route: Interim results of a non-randomized open label phase I trial in Mexico. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.08.22270676>
- Poon, L. C., Yang, H., Dumont, S., Lee, J., Copel, J. A., Danneels, L., Wright, A., Costa, F., Leung, T. Y.,... & Prefumo, F. (2020). ISUOG Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals - an update. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 55(6), 848-862. <https://doi.org/10.1002/uog.22061>
- Public Health Scotland. (2021, October 4). *COVID-19 Statistical Report*. https://www.publichealthscotland.scot/media/9591/21-10-06-covid19-publication_report.pdf
- Rad, H. S., Röhl, J., Stylianou, N., Allenby, M. C., Bazaz, S. R., Warkiani, M. E., Guimaraes, F., Clifton, V. L., & Kulasinghe, A. (2021). The Effects of COVID-19 on the Placenta During Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 12, 743022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.743022>
- Rasmussen, S. A., Jamieson, D. J., & Uyeki, T. M. (2012). Effects of influenza on pregnant women and infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207, S3-S8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.068>
- Razzaghi, H., Meghani, M., Pingali, C., Crane, B., Naleway, A., Weintraub, E., Kenigsberg, T. A., Lamias, M. J.,... & Patel, S. A. (2021). COVID-19 Vaccination Coverage Among Pregnant Women During Pregnancy - Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020-May 8, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(24), 895-899. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7024e2>
- Secretaría de Salud. (2020). *Presenta Secretaría de Salud Política Nacional de Vacunación contra COVID-19*. <https://www.gob.mx/salud/prensa/242-presenta-secretaria-de-salud-politica-nacional-de-vacunacion-contra-covid-19>
- Secretaría de Salud. (2021). *Se vacunará contra COVID-19 a mujeres embarazadas mayores de 18 años*. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/prensa/se-vacunara-contra-covid-19-a-mujeres-embarazadas-mayores-de-18-anos>
- Secretaría de Salud. (2023). *Informe Técnico Diario COVID-19*. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/documentos/informe-semanal-covid19-2023>

- Shalish, W., Lakshminrusimha, S., Manzoni, P., Keszler, M., & Sant'Anna, G. M. (2020). COVID-19 and neonatal respiratory care: current evidence and practical approach. *American Journal of Perinatology*, 37(8), 780-791. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710522>
- Shanes, E. D., Otero, S., Mithal, L. B., Mupanomunda, C. A., Miller, E. S., & Goldstein, J. A. (2021). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vaccination in pregnancy: measures of immunity and placental histopathology. *Obstetrics and Gynecology*, 138(2), 281-283. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004457>
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- Shimabukuro, T. T., Kim, S. Y., Myers, T. R., Moro, P. L., Oduyebo, T., Panagiotakopoulos, L., Marquez, P. L.,... & CDC v-safe COVID-19 pregnancy registry team. (2021). Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *The New England journal of medicine*, 384(24), 2273-2282. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104983>
- Skjefte, M., Ngirbabul, M., Akeju, O., Escudero, D., Hernandez-Diaz, S., Wyszynski, D. F., & Wu, J. W. (2021). COVID-19 vaccine acceptance among pregnant women and mothers of young children: results of a survey in 16 countries. *European Journal of Epidemiology*, 36(2), 197-211. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00728-6>
- Smith, D. D., Phippen, J. L., Adesomo, A. A., Rood, K. M., Landon, M. B., & Costantine, M. M. (2020). Exclusion of pregnant women from clinical trials during the coronavirus disease 2019 pandemic: A review of international registries. *American Journal of Perinatology*, 37(8), 792-799. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712103>
- Song, W., Gui, M., Wang, X., & Xiang, Y. (2018). Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathogens*, 14(8). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007236>
- Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., El Burai Felix, S., Tie, Y., & Fullerton, K. E. (2020). Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(24), 759-765. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
- Sun, S., Savitz, D. A., & Wellenius, G. A. (2021). Changes in adverse pregnancy outcomes associated with the COVID-19 Pandemic in the United States. *JAMA Network Open*, 4(10). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.29560>
- Villar, J., Soto, C., Gunier, R., Ariff, S., Craik, R., Cavoretto, P., Rauch, S., Gandino, S., Nieto, R.,... & INTERCOVID-2022 International Consortium. (2023). Pregnancy outcomes and vaccine effectiveness during the period of omicron as the variant of concern, INTERCOVID-2022: a multinational, observational study. *Lancet*, 401(10375), 447-457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02467-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02467-9)
- Vivanti, A. J., Vauloup-Fellous, C., Prevot, S., Zupan, V., Suffee, C., Do Cao, J., Benachi, A., & De Luca, D. (2020). Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*, 11(1), 3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
- Wastnedge, E., Reynolds, R., van Boeckel, S., Stock, S., Denison, F., Maybin, J., & Critchley, H. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*, 101(1), 303-318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>

- Wei, S. Q., Bilodeau-Bertrand, M., Liu, S., & Auger, N. (2021). The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 193(16), E540-E548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
- Wong, S. F., Chow, K. M., Leung, T. N., Ng, W. F., Ng, T. K., Shek, C. C., Ng, P. C., Lam, P. W., & Tan, P. Y. (2004). Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(1), 292-297. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>
- WHO (World Health Organization). (2020). *Breastfeeding and COVID-19*. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Breastfeeding-2020.1
- WHO (World Health Organization). (2021). *Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2: scientific brief, 8 February 2021*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339422>
- WHO (World Health Organization). (2022a). *Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing*. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1
- WHO (World Health Organization). (2022b). *Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines*. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
- WHO (World Health Organization). (2023). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. <https://covid19.who.int/>
- Yan, J., Guo, J., Fan, C., Juan, J., Yu, X., Li, J., Feng, L., Li, C., Chen, H.,... & Yang, H. (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(1), 111.e1-111.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.014>
- Yang, Y. J., Murphy, E. A., Singh, S., Sukhu, A. C., Wolfe, I., Adurty, S., Eng, D., Yee, J., Mohammed, I., Zhao, Z.,... & Prabhu, M. (2022). Association of gestational age at coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination, history of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, and a vaccine booster dose with maternal and umbilical cord antibody levels at delivery. *Obstetrics and Gynecology*, 139(3), 373-380. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004693>
- Zambrano, L. D., Ellington, S., Strid, P., Galang, R. R., Oduyebo, T., Tong, V. T., Woodworth, K. R., Nahabedian, J. F.,... & CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team. (2020). Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-October 3. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(44), 1641-1647. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>
- Zauche, L. H., Wallace, B., Smoots, A. N., Olson, C. K., Oduyebo, T., Kim, S. Y., Petersen, E. E., Ju, J., Beauregard, J.,... & CDC v-safe Covid-19 Pregnancy Registry Team (2021). Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *The New England Journal of Medicine*, 385(16), 1533-1535. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2113891>
- Zeng, H., Xu, C., Fan, J., Tang, Y., Deng, Q., Zhang, W., & Long, X. (2020). Antibodies in Infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*, 323(18), 1848-1849. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861>
- Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., Becker, S., Rox, K., & Hilgenfeld, R. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6489), 409-412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>

CC BY-NC-ND