



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

PRESENCIA Y CONCENTRACIÓN DE IGA SECRETORA
CONTRA EL ANTÍGENO S DE SARS-COV-2 EN LECHE
MATERNA EN LA ETAPA DE PANDEMIA Y POSTPANDEMIA
DE LA COVID-19 EN UN HOSPITAL DE LIMA, PERÚ

PRESENCE AND CONCENTRATION OF SECRETORY IGA
AGAINST THE S ANTIGEN OF SARS-COV-2 IN BREAST MILK
DURING THE PANDEMIC AND POST-PANDEMIC STAGES OF
COVID-19 IN A HOSPITAL IN LIMA, PERU

TESIS PARA OPTAR POR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

ANTONELLA SANCHEZ ZERILLO

GLORIA ANDREA TOSCANO PACHECO

ASESOR

THERESA JEAN OCHOA WOODSELL

CO-ASESOR

DAVID PERCY DURAND VARA

LIMA - PERÚ

2024

JURADOS

Presidente: Dra. Maria Luz Rospigliosi Lopez

Vocal: Dra. Sandra Cecilia Rado Peralta

Secretario: Dr. Roger Antonio Hernandez Diaz

Fecha de sustentación: 13 de noviembre del 2024

Calificación: Aprobado con Honores

ASESORES DE TESIS

ASESOR

PhD. Theresa Jean Ochoa Woodell

Profesora Principal de Pediatría

Jefa del Laboratorio de Infectología Pediátrica
del Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humbolt

ORCID: 0000-0002-3227-3906

CO ASESOR

Mg. David Percy Durand Vara

Coordinador del Laboratorio de Infectología Pediátrica
del Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humbolt

ORCID: 0000-0002-9296-2850

DEDICATORIA

Dedicamos esta tesis a nuestras familias, cuyo amor y apoyo incondicional nos dieron la fortaleza para alcanzar este sueño; y a nuestros mentores y amigos, por guiarnos y acompañarnos en cada paso de este camino. A todos ellos, nuestra eterna gratitud.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos profundamente al equipo del Laboratorio de Infectología Pediátrica por su constante apoyo y colaboración en cada etapa de este proyecto. En especial a la PhD. Theresa Ochoa y al Mg. David Durand, quienes con su guía y experiencia nos orientaron en los momentos más desafiantes y nos enseñaron a enfrentar cada reto con rigor y compromiso. Sin su dedicación, esfuerzo y excelencia, este logro no hubiera sido posible.


FUENTES DE FINANCIAMIENTO


Los costos dentro del área de trabajo, materiales del laboratorio y equipo de protección personal fueron financiados por el Laboratorio de Infectología Pediátrica del Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humbolt. Además, la Beca Anual de Medicina “Francisco Tejada y Semiramis Reátegui” financió los proyectos de donde se obtuvieron las muestras de leche para este estudio. El resto de los gastos del estudio fueron financiados por las autoras.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

 ↓ ⓘ



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA | Facultad de
MEDICINA

1

15

3

PRESENCIA Y CONCENTRACIÓN DE IGA SECRETORA CONTRA EL ANTÍGENO S DE SARS-COV-2 EN LECHE MATERNA EN LA ETAPA DE PANDEMIA Y POSPANDEMIA DE LA COVID-19 EN UN HOSPITAL DE LIMA, PERÚ

PRESENCE AND CONCENTRATION OF SECRETORY IGA AGAINST THE S ANTIGEN OF SARS-COV-2 IN BREAST MILK DURING THE PANDEMIC AND POST-PANDEMIC STAGES OF COVID-19 IN A HOSPITAL IN LIMA, PERU


TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES
ANTONELLA SANCHEZ ZERILLO
GLORIA ANDREA TOSCANO PACHECO

ASESOR
THERESA JEAN OCHOA WOODSELL

CO-ASESOR
DAVID PERCY DURAND VARA

LIMA - PERÚ
2024

 **Página 1 de 30** **6906 palabras** 🔍 106% 🔍

Informe estándar ⓘ
Informe en inglés no disponible [Más información](#)

11% Similitud estándar

Filtros

Fuentes
Mostrar las fuentes solapadas ⓘ

- 1 Internet 🗑️ ⌵
duict.upch.edu.pe **1%**
7 bloques de texto 77 palabra que coinciden
- 2 Internet 🗑️ ⌵
pesquisa.bvsalud.org **<1%**
8 bloques de texto 71 palabra que coinciden
- 3 Internet 🗑️ ⌵
repositorio.upch.edu.pe **<1%**
5 bloques de texto 68 palabra que coinciden
- 4 Internet 🗑️ ⌵
hdl.handle.net **<1%**
5 bloques de texto 43 palabra que coinciden

TABLA DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS.....	5
III.	MATERIALES Y MÉTODOS	6
IV.	RESULTADOS.....	13
V.	DISCUSIÓN.....	20
VI.	CONCLUSIONES	27
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
VIII.	TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS.....	31
	ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: Los recién nacidos, debido a su inmunidad incipiente, dependen de la inmunidad pasiva materna a través de anticuerpos transplacentarios y de leche. Durante la pandemia del COVID-19, se confirmó la presencia de IgA-S específica contra SARS-CoV-2 en leche materna; pero no se ha determinado si su concentración varía entre la pandemia y la etapa pospandemia. **Objetivo:** Describir y comparar la presencia y concentración de IgA secretora contra el antígeno S de SARS-CoV-2 en leche materna recolectada durante las etapas de pandemia y pospandemia de la COVID-19. **Materiales y métodos:** Estudio exploratorio transversal que analizó la presencia de IgA-S específico, por el método de ELISA, en muestras de leche de 63 participantes recolectadas en 2021-2022 (pandemia) y de 135 en 2023-2024 (pospandemia). **Resultados:** Se detectaron anticuerpos IgA en el 90.5% de calostro del grupo pandemia y 80.3% del grupo pospandemia; en leche madura, 80% y 82.5%, respectivamente. Las concentraciones de anticuerpos fueron más altas en calostro que en leche madura y comparables entre períodos: en calostro, 16.9 ng/ml vs. 15.6 ng/ml ($p = 0.3568$) y en leche madura, 0.269 ng/ml vs. 0.172 ng/ml ($p = 0.0783$). En pospandemia, la vacunación durante la gestación se asoció con niveles más altos de anticuerpos en el calostro comparado con madres no vacunadas ($p = 0.019$). **Conclusiones:** Los anticuerpos IgA contra SARS-CoV-2 se encuentran consistentemente en la leche materna, destacando el papel protector del calostro para el recién nacido. La vacunación en gestantes aumenta los niveles de anticuerpos, mejorando la inmunidad pasiva del lactante.

Palabras clave: *Leche materna, Inmunoglobulina A, COVID-19, Pospandemia*

ABSTRACT

Introduction: Newborns, due to their developing immunity, rely on maternal passive immunity through transplacental and milk antibodies. During the COVID-19 pandemic, the presence of specific IgA-S against SARS-CoV-2 in breast milk was confirmed; however, it has not been determined whether its concentration varies between the pandemic and post-pandemic periods. **Objective:** To describe and compare the presence and concentration of secretory IgA against the SARS-CoV-2 S antigen in breast milk collected during the pandemic and post-pandemic stages of COVID-19. **Materials and Methods:** A cross-sectional exploratory study analyzed the presence of specific IgA-S, using the ELISA method, in milk samples from 63 participants collected in 2021-2022 (pandemic) and 135 in 2023-2024 (post-pandemic). **Results:** IgA antibodies were detected in 90.5% of colostrum in the pandemic group and 80.3% in the post-pandemic group; in mature milk, 80% and 82.5%, respectively. Antibody concentrations were higher in colostrum than in mature milk and comparable between periods: in colostrum, 16.9 ng/ml vs. 15.6 ng/ml ($p = 0.3568$), and in mature milk, 0.269 ng/ml vs. 0.172 ng/ml ($p = 0.0783$). In the post-pandemic period, vaccination during pregnancy was associated with higher antibody levels in colostrum compared to unvaccinated mothers ($p = 0.019$). **Conclusions:** IgA antibodies against SARS-CoV-2 are consistently present in breast milk, highlighting the protective role of colostrum for the newborn. Vaccination during pregnancy increases antibody levels, enhancing passive immunity in the infant.

Keywords: *Breast milk, Immunoglobulin A, COVID-19, Post-pandemic*

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2, tuvo su inicio en diciembre de 2019 en Wuhan, China, y fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo del 2020. Este betacoronavirus de tipo ARN (1), transmitido por vía respiratoria, fue la causa de alrededor de 774 millones de casos a nivel mundial entre los años 2020 y 2024 (2). Esta infección respiratoria se caracteriza por síntomas iniciales similares a un resfriado común como tos, rinorrea, fiebre, dolor de garganta, anosmia, malestar general, entre otros. Sin embargo, en algunos casos, pueden desarrollar una neumonía asociada a un síndrome de dificultad respiratoria aguda potencialmente mortal que puede presentar complicaciones como insuficiencia multiorgánica, choque séptico y tromboembolismo venoso (3). Debido a este cuadro clínico severo y sus complicaciones, la pandemia registró alrededor de 7 millones de muertes entre los años 2020 y 2023 a nivel mundial. En el Perú, hasta el mes de octubre del 2024, se han registrado un total de 4 578 748 de casos confirmados de COVID-19 y 220 975 fallecidos por esta enfermedad, siendo el segundo país de Sudamérica con más muertes (4); según el registro del Ministerio de Salud, se evidenció que los casos registrados fueron más altos durante los años 2021 y 2022 (5). En mayo del 2023, la OMS declaró el fin de la emergencia de salud pública de importancia internacional por la COVID-19, lo que significa que esta enfermedad pasó a ser considerada un problema de salud establecido y persistente (6).

Con respecto al mecanismo de infección del virus, se conoce que el antígeno más importante es la glicoproteína spike o espiga (S), la cual está asociada a la invasión celular y ha sido el blanco más común para el desarrollo de pruebas diagnósticas y de vacunas tipo ARN mensajero (ARNm), entre ellas las de Pfizer-BioNTech y Moderna; de tipo vector viral (ADN que codifica para la proteína S), como AstraZeneca y Johnson & Johnson; y de tipo virus inactivado (induce anticuerpos contra el antígeno S y su dominio RBD), representado por Sinopharm y Sinovac (7). Así mismo, se sabe que la infección natural induce la producción de anticuerpos, como la inmunoglobulina A secretora, contra la glicoproteína spike (S) y la nucleocápside (N) de SARS-CoV-2, mientras que la vacunación de tipo ARNm induce únicamente anticuerpos contra la glicoproteína spike (S) del virus (8).

Si bien la población más susceptible a desarrollar casos severos son los adultos mayores y personas inmunodeprimidas (por enfermedad o medicamentos), también lo son la población de recién nacidos o lactantes debido a que su sistema inmunológico es inmaduro y dependen principalmente de la inmunidad pasiva que proviene de la madre. En la leche humana, el principal componente inmunológico es la inmunoglobulina A secretora (IgA-S) la cual se produce a nivel de las glándulas mamarias y se localiza en las mucosas del recién nacido (9). Esta inmunoglobulina está presente en mayor concentración en el calostro, leche producida durante los primeros 5 días posparto (9). Durante los siguientes días, las proporciones de los componentes de la leche varían tanto en la leche de transición, producida entre el quinto y decimocuarto día; como en la leche madura,

producida del decimoquinto día en adelante (9). Además, se conoce que la prematuridad genera una variación en la concentración de Inmunoglobulina A (IgA) en los tres tipos de leche materna (calostro, leche transicional y leche madura) (10); y que a mayor edad materna, menor concentración de IgA, así como también que las madres con menor ingreso económico presentan niveles de IgA más elevados (11).

A lo largo de los años, se ha dado a conocer el importante rol de las inmunoglobulinas de tipo A frente a infecciones respiratorias y gastrointestinales (12); y frente a la pandemia de la COVID-19, este concepto ha sido reforzado. Se han realizado diversos estudios evaluando la presencia de IgA-S de leche materna contra algunos antígenos de SARS-CoV-2, principalmente el antígeno S (subunidad RBD), por exposición al virus como el reportado por Fox et al. (13) cuya evaluación fue entre la cuarta y sexta semana post infección o el de Van Keulen et al. (14) donde evaluaron un grupo de casos confirmados y de casos sospechosos, mostrando en ambos estudios, una positividad entre 67 – 87%. También se ha evaluado la presencia de IgA-S estimulada por vacunación contra antígeno S por Romero et al. (15), esto en etapa posvacunación de segunda dosis (14 días posteriores) obteniendo un 89% de positividad. Otros estudios han evaluado la perdurabilidad de IgA-S como el realizado por Fox *et al.* (16), donde se obtuvo un descenso de concentración de este anticuerpo, pero que fue aún detectable a los 10 meses postinfección. Por otro lado, el estudio de Perez et al. (17) obtuvo que en gestantes o madres vacunadas contra el virus, el 50% tuvo IgA específico en leche humana al mes, presentando un descenso al 25.91% a los 3

meses de vacunación. Sin embargo, hasta la actualidad, en el Perú no hay estudios que evalúen la IgA-S contra SARS-CoV-2 en leche materna ni las variaciones de este anticuerpo en el tiempo, así como los posibles factores involucrados en las concentraciones de IgA-S como momento de infección, tiempo posvacunación de COVID-19 y tipo de vacuna, entre otros.

Finalmente, el propósito de este estudio es describir y comparar la presencia y concentración de IgA secretora contra el antígeno S de SARS-CoV-2 en leche humana recolectada durante las etapas de pandemia y pospandemia de la COVID-19, considerando el tipo y momento de vacunación, así como el antecedente de exposición al virus.

II. OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Describir y comparar la presencia y concentración de IgA secretora contra el antígeno S de SARS-CoV-2 en leche humana recolectada en pandemia y pospandemia de la COVID-19 en un Hospital de Lima, Perú.

Objetivos secundarios

1. Comparar la concentración de IgA secretora contra el antígeno S de SARS-CoV-2 en leche humana con la frecuencia del tipo y tiempo de vacunación previa en madres lactantes.
2. Explorar los factores asociados a mayor concentración de IgA secretora contra SARS-CoV-2 en leche materna.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Exploratorio de tipo transversal

Población: Madres lactantes que han sido atendidas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre los años 2021 - 2024 y que fueron enroladas en los estudios “Concentración de lactoferrina en la leche materna de madres de recién nacidos a término en un hospital de Lima” con SIDISI 102898 y “Asociación entre la exposición a SARS-CoV-2 y la presencia de IgA secretora contra el antígeno S en calostro y leche transicional” con SIDISI 206310.

Criterios de inclusión: Madres lactantes, mayores o igual a 18 años, de recién nacidos a término (entre las 37 y 42 semanas), provenientes de dos estudios previamente mencionados y que aceptaron el uso de sus muestras para estudios futuros.

Criterios de exclusión: Madres lactantes que, habiendo aceptado el uso de sus muestras para estudios futuros, no cuenten con el volumen suficiente en sus muestras para ser procesadas.

Muestra: Se trabajó con muestras de leche humana de 63 participantes provenientes del proyecto con SIDISI 102898, recolectadas entre 2021-2022 (Pandemia), y de 135 participantes del proyecto con SIDISI 206310, cuyas muestras se colectaron entre 2023-2024 (Pospandemia). El **Gráfico 1** muestra a detalle el flujograma de selección de muestras según los criterios de inclusión y exclusión.

Método de selección: Aleatorio.

Definición operacional de las variables: Se evaluaron diversas variables relacionadas con la presencia y concentración de inmunoglobulina A secretora (IgA-S) contra el antígeno S del SARS-CoV-2 en leche humana. Entre las variables independientes se incluyeron factores asociados a la vacunación contra la COVID-19, el número de dosis recibidas, el tiempo transcurrido desde la última dosis, el fabricante de la vacuna y el antecedente de infección por COVID-19. Además, se consideraron características maternas como la edad de la madre, la edad gestacional al momento del parto, el tiempo posparto, la paridad y la vía de parto. Por último, también se diferenciaron los tipos de muestra de leche recolectada, calostro y madura. La definición operacional de las variables se encuentra descrita con mayor detalle en el **Anexo 1**.

Procedimiento y técnicas

1. **Recolección de datos:** La recolección de datos demográficos, epidemiológicos y ginecoobstétricos se realizó a partir de la base de datos de los proyectos SIDISI 102898 y SIDISI 206310. Se incluyó información sobre vacunación (tipo, fabricante, dosis y fecha), exposición confirmada a SARS-CoV-2, y antecedentes ginecoobstétricos (edad materna, edad gestacional, paridad, vía de parto y tiempo posparto).
2. **Recolección de la muestra de leche:** Ambos estudios realizaron la extracción de calostro en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, mientras que la segunda muestra se obtuvo por visita domiciliaria y en ambos casos siguiendo la técnica de Marmet (18). El calostro se tomó en los primeros 5 días posparto y la segunda muestra entre los 10 días y 4 meses posparto.

3. Extracción del suero: Ambos proyectos extrajeron el suero de las muestras de leche mediante un proceso de centrifugación en dos fases (19). El suero obtenido se almacenó en crioviales a -80°C para su posterior procesamiento mediante el método de ELISA.

4. Medición de Inmunoglobulina A mediante el método de ELISA

4.1. Estandarización del método de ELISA: se inició con la estandarización del kit ImmunoDiagnostics® SARS-CoV-2 S1RBD IgA (SE 76.6% y ES 97.8%), el cual es de calibración cualitativa/semicuantitativa y utiliza detección colorimétrica a 450 nm.

Preparación del suero estándar interno como control positivo: El suero estándar interno se preparó a partir de un pool de calostro que se ajustó a un factor de dilución de 1:110. A partir de este, se realizaron diluciones seriadas de 1:2 para obtener un total de 5 controles positivos. Las absorbancias de las diluciones de este suero estándar interno se compararon con la absorbancia teórica del inserto.

Factor de dilución: Se utilizó un pool de calostro y un pool de leche madura, cada uno formado a partir de 4 muestras representativas, para definir el factor de dilución a utilizar en cada tipo de muestra. Se determinó un factor de dilución de 1:100 para calostro y 1:2 para la leche madura, las cuales fueron diluidas en Buffer Ensayo (1X). Además, en los casos de absorbancias mayores a 4, el calostro fue diluido a 1:300 en la primera repetición y a 1:500 en una segunda repetición.

4.2. Procedimiento del ensayo: Se realizó la técnica de ELISA indirecta según las especificaciones del fabricante ImmunoDiagnostics® en el inserto (20). Las 195 muestras de calostro y 93 muestras de leche madura fueron analizadas mediante este procedimiento.

4.3. Precisión del ensayo

Validación externa: Se realizó un análisis de 4 parámetros, según lo indicado en el inserto, para generar las curvas de absorbancias del suero estándar interno utilizado en cada corrida (**Anexo 2**). Se procedió a realizar una comparación de linealidad de curvas entre las curvas del suero estándar interno y la curva estándar teórica proporcionada en el inserto del fabricante (21). Para la comparación de linealidad de curvas se evaluaron 3 parámetros: la pendiente (estándar teórico = 2), el intercepto (estándar teórico = 0.10) y el coeficiente de determinación (R^2) que en el estándar teórico fue 1. Las pendientes e interceptos de cada curva fueron cercanos al estándar teórico (**Anexo 3**) y todas las corridas mostraron un R^2 alto (> 0.9), por lo que se puede considerar que las corridas son comparables en términos de linealidad con la curva estándar y es posible extrapolar las concentraciones para la curva del suero estándar interno en cada corrida.

Validación interna: La variabilidad intrínseca del ensayo se determinó mediante el cálculo de la media, desviación estándar y coeficiente de variación (%CV) de la densidad óptica (OD) de todas las corridas para cada concentración (**Anexo 4**) (21). El coeficiente de variación para

todas las concentraciones fue menor al 20% lo cual nos indica que hubo una buena reproducibilidad y precisión aceptable. Además, la concentración más alta (1 ng/ml) mostró un %CV de 6.97%, lo que indica una alta consistencia en las mediciones. Por lo tanto, es válido usar las mediciones de OD promedio en las diferentes corridas para extrapolar las concentraciones de las muestras.

4.4. Interpretación de los resultados: Primero se restó la absorbancia del blanco a los controles y las muestras. Luego se procedió a generar, para los resultados de cada placa de ELISA, una curva de 4 parámetros de la absorbancia obtenida (eje y) frente a la concentración de anticuerpo Anti-S1RBD (IgA) en ng/ml (eje x). Como último paso, se multiplicó la concentración de anticuerpos por el factor de dilución correspondiente para cada muestra.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa Microsoft Excel para generar la base de datos con nuestras variables y el software estadístico R versión 4.3.1 para el análisis estadístico al igual que la generación de gráficos de dispersión de las concentraciones obtenidas, curvas de 4 parámetros, diagrama de caja y bigotes, trama emparejada y tablas estadísticas.

Para el objetivo principal:

1. Comparamos la frecuencia de la presencia de anticuerpos IgA específicos contra el antígeno S del SARS-CoV-2 en la leche materna entre los periodos

de pandemia y pospandemia de COVID-19, usando la prueba de Chi-cuadrado.

2. Se analizaron las concentraciones de IgA contra el antígeno S (variable cuantitativa continua) en calostro y leche madura mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para comparar las medianas entre el grupo pandemia y pospandemia.

Para los objetivos secundarios:

1. Se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para comparar las medianas de la edad materna, edad gestacional y tiempo posparto durante la pandemia y pospandemia de la COVID-19.
2. Se determinó la frecuencia del tipo de vacuna contra la COVID-19 durante la pandemia y pospandemia. Se aplicó la prueba de Chi-cuadrado para evaluar si existían diferencias significativas en las proporciones entre los grupos.
3. Se determinó la frecuencia de las siguientes variables categóricas: vía de parto, gravidez, paridad, vacunación contra la COVID-19, número de dosis de vacuna, vacunación durante la gestación y antecedente de COVID-19, durante la pandemia y pospandemia. Se aplicó la prueba exacta de Fisher para evaluar si existían diferencias significativas en las proporciones entre los grupos.
4. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar la concentración de anticuerpos (IgA) en calostro según el número de dosis de vacuna,

vacunación durante la gestación y tiempo posparto.

5. Se realizó una regresión lineal entre la concentración de anticuerpos IgA en calostro (variable dependiente) y la antigüedad de vacunación (variable independiente). Mediante un ajuste de modelos de regresión lineal, se calcularon las pendiente de la línea de tendencia para los grupos de pandemia y pospandemia. La diferencia estadística entre ambas pendientes se calculó mediante una prueba de interacción en un modelo de regresión múltiple.

Aspectos éticos del estudio

Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia bajo la categoría de “Exento” (**Anexo 5**). Las muestras utilizadas provienen de participantes de los proyectos de investigación con SIDISI 102898 y SIDISI 206310, quienes autorizaron su uso futuro mediante consentimiento informado. Se empleó una base de datos epidemiológica y ginecoobstétricas, sin acceso a datos personales ni información que pudiera identificar a las participantes. El análisis se realizó mediante códigos para garantizar el anonimato y se respetó plenamente el principio de confidencialidad en ambos proyectos.

IV. RESULTADOS

Características maternas, ginecoobstétricas y epidemiológicas de las participantes del grupo pandemia y pospandemia

Se incluyeron las muestras de leche humana de 63 participantes para el grupo pandemia; de estas, 33 tuvieron únicamente calostro y 30 tuvieron muestras pareadas (calostro y leche madura). En contraste, en el grupo pospandemia se incluyeron las muestras de 135 participantes; 72 de ellas tuvieron solo calostro, 3 únicamente leche madura y 60 tuvieron muestras pareadas (calostro y leche madura). Las características maternas y ginecoobstétricas se encuentran en la **Tabla 1**.

La edad materna fluctuó entre 18 y 42 años, con una mediana de 26 años en el grupo pandemia y de 28 años en el grupo pospandemia. En cuanto al tiempo posparto, la mediana fue de 25 horas y 24 horas, respectivamente; mientras que la edad gestacional se mantuvo constante en ambos grupos, con una mediana de 39 semanas.

Respecto a la vía de parto, la cesárea predominó en ambos grupos (65.1% en pandemia y 74.1% en pospandemia). Además, la mayoría de las participantes fueron multigestas (76.2% en pandemia y 78.52% en pospandemia) y , de manera similar, la mayor parte también fueron multíparas (66.7% en pandemia y 71.1% en pospandemia). Con respecto a estas características maternas y ginecoobstétricas, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Por otro lado, las características epidemiológicas de las participantes, así como los datos sobre vacunación y antecedentes de COVID-19, se detallan en la **Tabla 2**. En cuanto al estado de vacunación, el 95.2% (60/63) de las participantes del grupo pandemia estaban vacunadas contra la COVID-19, mientras que en el grupo pospandemia este porcentaje fue del 90.4% (122/135).

Entre las participantes vacunadas del grupo pandemia, la mayoría recibió 3 dosis (55%, 33/60) o 2 dosis (40%, 24/60). En cambio, en el grupo pospandemia, la distribución mostró un mayor porcentaje con 3 dosis (42%, 51/122) o 4 dosis (30%, 37/122). Esta diferencia en el número de dosis entre ambos grupos fue significativa ($p < 0.001$).

Asimismo, la vacunación durante la gestación fue más frecuente en el grupo pandemia, con un 75% (47/63) de las participantes vacunadas, en comparación con solo el 22% (30/135) en el grupo pospandemia ($p < 0.001$).

Con respecto al tipo de vacuna, del total de dosis aplicadas, el de tipo ARN mensajero (mARN) fue el más usado en ambos grupos [54% (84/157) en pandemia y 45% (158/354) en pospandemia] comprendiendo a los fabricantes Pfizer-BioNTech (80/157 en pandemia y 131/354 en pospandemia) y Moderna; mientras que, el de tipo virus inactivado fue el segundo más frecuente en ambos grupos [32% (50/157) en pandemia y 41% (145/354) en pospandemia], del fabricante Sinopharm; y menor proporción el de tipo vector viral [15% (23/157) en pandemia y 14% (23/354) en pospandemia], del fabricante AstraZeneca.

En relación al antecedente de COVID-19, este fue más frecuente durante la pandemia ($p = 0.030$), donde el 41% (26/63) del grupo pandemia presentó este

antecedente a diferencia del 25% (34/135) del grupo pospandemia. Entre las participantes con este antecedente, el diagnóstico se realizó principalmente mediante pruebas rápidas serológicas (38.5% en pandemia y 38.2% en pospandemia) o pruebas de antígenos (38.5% en pandemia y 41.2% en pospandemia). En menor proporción, se utilizó la prueba de PCR. Entre las participantes no vacunadas, una de cada grupo había tenido COVID-19 confirmado y, en solo una de ellas (grupo pandemia) la infección ocurrió durante la gestación. Por otro lado, se observó que las participantes con antecedente de COVID-19 presentaron una mayor tasa de vacunación durante la pandemia en comparación con el grupo pospandemia ($p = 0.028$).

Presencia y concentración de IgA-S para el dominio S1-RBD en leche humana en los grupos de pandemia y pospandemia

Se encontró anticuerpos IgA-S para el dominio S1-RBD de SARS-CoV-2 en el 90.5% (57/63) de las muestras de calostro en el grupo pandemia y el 80.3% (106/132) de las muestras de calostro en el grupo pospandemia; de forma similar en las muestras de leche madura, el 80% (24/30) del grupo pandemia y el 82.5% (52/63) del grupo pospandemia presentaron anticuerpos (**Tabla 3**). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la presencia de anticuerpos entre el periodo de pandemia y pospandemia para ninguno de los tipos de leche.

Con relación a la concentración de anticuerpos IgA-S para el dominio S1-RBD en calostro, el rango de concentración en el grupo pandemia fue entre 1.7 – 2 882 ng/ml con una mediana de 16.9 ng/ml (IQR 4.06 – 73.6 ng/ml), mientras que el grupo pospandemia tuvo un rango de concentración entre 0.392 – 105

ng/ml con una mediana de 15.6 ng/ml (IQR 6.99 – 86.8 ng/ml) ($p = 0.3568$). En leche madura, el rango de concentración en el grupo pandemia fue entre 0.05 – 2.71 ng/ml con una mediana de 0.269 ng/dl (IQR 0.143 – 0.641 ng/ml), mientras que el grupo pospandemia tuvo un rango de concentración entre 0.02 – 30.9 ng/ml con una mediana de 0.172 ng/ml (IQR 0.076 – 0.419 ng/ml) ($p = 0.0783$). Además, en ambos periodos, se encontró que el calostro tiene una concentración de anticuerpos significativamente más alta en comparación con la leche madura ($p = <0.001$). Las diferencias entre las medianas de la concentración de anticuerpos (escala logarítmica en base 10) en ambos grupos se ilustran en la **Gráfica 2**.

Además, la **Gráfica 3** muestra la tendencia de la concentración (en escala logarítmica) de anticuerpos IgA-S para el dominio S1-RBD en calostro y leche madura mediante una trama emparejada (*paired plot*) para aquellas participantes con muestras pareadas. De esta manera, se observa gráficamente cómo los niveles altos de anticuerpos en calostro luego disminuyen en leche madura tanto en pandemia como en pospandemia.

Tendencia de la concentración de IgA-S para el dominio S1-RBD en calostro según la antigüedad de vacunación

Se comparó la concentración de anticuerpos IgA-S para el dominio S1-RBD en calostro según la antigüedad de vacunación. Se encontró que la concentración de anticuerpos disminuye a medida que aumenta el tiempo desde la última dosis de vacunación, con una pendiente ligeramente más pronunciada en el grupo de pandemia (-0.2777) en comparación con la del grupo pospandemia (-0.2227)

(**Gráfica 4**). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas pendientes ($p = 0.8685$).

Distribución de la concentración de IgA-S para el dominio S1-RBD en calostro y leche madura según el número de dosis de vacuna contra COVID-19

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de anticuerpos en calostro ($p = 0.4875$) y leche madura ($p = 0.9379$) en función al número de dosis de vacuna, tal como se muestra en los diagramas de caja y bigotes (escala logarítmica) de la **Gráfica 5**, respectivamente. Las participantes no vacunadas presentaron una mediana de 27.7 ng/ml (IQR 4.28 – 160 ng/ml) en calostro ($n = 15$) y 0.737 ng/ml (IQR 0.368 – 1.36) en leche madura ($n = 4$). Por otro lado, el grupo con una dosis mostró una mediana de 11.2 ng/ml (IQR 3.05 – 43.3 ng/ml) en calostro ($n = 5$) y 0.200 ng/ml (IQR 0.121 – 15.5 ng/ml) en leche madura ($n = 3$). El grupo con dos dosis alcanzó una mediana de 15.5 ng/ml (IQR 4.04 – 65.4 ng/ml) en calostro ($n = 35$) y 0.201 ng/ml (IQR 0.130 – 0.531 ng/ml) en leche madura ($n = 11$). Aquellas participantes con tres dosis presentaron una mediana de 13.2 ng/ml (IQR 6.47 – 50.8 ng/ml) en calostro ($n = 66$) y 0.169 ng/ml (IQR 0.091 – 0.433 ng/ml) en leche madura ($n = 35$). En el grupo con cuatro dosis, la mediana en calostro fue de 21 ng/ml (IQR 9.78 – 147 ng/ml) ($n = 30$) y en leche madura fue de 0.198 ng/ml (IQR 0.057 – 0.417 ng/ml) ($n = 21$). Finalmente, el grupo con cinco dosis registró una mediana de 15.6 ng/ml (IQR 9.89 – 54.7 ng/ml) en calostro ($n = 3$). En ambos tipos de leche humana se evidenció una alta variabilidad, atribuida a la dispersión en los niveles individuales según el número de dosis recibidas.

Concentración de IgA-S para el dominio S1-RBD en calostro según la presencia de vacunación durante la gestación y el tiempo posparto

No se encontraron diferencias significativas en la concentración de anticuerpos IgA-S para el dominio S1-RBD en calostro en función de la vacunación durante la gestación entre los grupos de pandemia y pospandemia ($p = 0.356$). Dentro del grupo pandemia, tampoco se observaron diferencias significativas entre las participantes vacunadas durante la gestación y las no vacunadas ($p = 1$). En este grupo, las participantes que no recibieron ninguna dosis durante la gestación alcanzaron una mediana de 11.3 ng/ml (IQR 4.85 – 57.9 ng/ml) ($n = 15$), mientras que aquellas que sí recibieron al menos una dosis presentaron una mediana de 19.2 ng/ml (IQR 3.21 – 84 ng/ml) ($n = 40$).

Por el contrario, en el grupo pospandemia, la vacunación durante la gestación se asoció con niveles significativamente más altos de anticuerpos en el calostro ($p = 0.019$). En este caso, las participantes que no recibieron ninguna dosis presentaron una mediana de 13 ng/ml (IQR 6.41 – 51.9 ng/ml) ($n = 78$), mientras que las que recibieron al menos una dosis alcanzaron una mediana de 38 ng/ml (IQR 11.7 – 167 ng/ml) ($n = 27$), como se puede observar en la **Gráfica 6**.

En relación a los niveles de anticuerpos según el tiempo posparto, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de pandemia y pospandemia ($p = 0.385$). En ambos grupos, los niveles de anticuerpos en calostro disminuyeron progresivamente durante los primeros dos días posparto. Sin embargo, tampoco se observaron diferencias significativas dentro del grupo pandemia ($p = 0.689$) ni del grupo pospandemia ($p = 0.408$).

Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, las medianas más altas se registraron en las primeras 24 horas (día 0) tanto en pandemia [43.1 ng/ml (IQR 11.4 – 61.5 ng/ml), n = 5] como en pospandemia [24.7 ng/ml (IQR 8.34 – 93.8 ng/ml), n = 21], como se puede observar en la **Gráfica 7**. Después de las primeras 24 horas, las medianas continuaron disminuyendo: entre las 24 y 48 horas, se obtuvieron medianas de 21.4 ng/ml (IQR 3.99 – 68.9 ng/ml) (n = 31) en pandemia y 16 ng/ml (IQR 8.82 – 93.1 ng/ml) (n = 62) en pospandemia; mientras que, entre las 48 y 72 horas, las medianas fueron de 14.82 ng/ml (IQR 2.28 – 81 ng/ml) (n = 17) en pandemia y 11.8 ng/ml (IQR 6.31 – 31.4 ng/ml) (n = 22) en pospandemia.

V. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman la presencia de anticuerpos IgA-S específicos para el dominio S1-RBD de SARS-CoV-2 tanto en calostro como en leche madura con una alta prevalencia en ambos grupos (90.5% en pandemia vs. 80.3% en pospandemia para calostro, y 80% vs. 82.5% para leche madura). Estos hallazgos destacan la importancia de la lactancia materna como vehículo de transmisión de inmunidad pasiva frente al virus SARS-CoV-2, consistente con estudios previos que demuestran la capacidad de ambos tipos de leche materna para contener anticuerpos específicos frente a diferentes patógenos respiratorios, incluidos los coronavirus (8, 22, 23). De esta manera, la comparabilidad de las características maternas y ginecoobstétricas entre los grupos de pandemia y pospandemia permite centrar el análisis en la exposición antigénica al virus SARS-CoV-2, por inmunización o enfermedad, como el principal factor que podría influir en la concentración de IgA. Si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, los resultados sugieren que, independientemente del periodo de recolección, la exposición directa al virus o la vacunación podrían haber generado una respuesta inmune robusta y mantenida en las madres lactantes. Esto es compatible con un estudio realizado en Estados Unidos (2020), en la que analizaron 74 muestras de leche materna de madres que tuvieron infección por SARS-CoV-2; demostraron que, 4 a 6 semanas posterior a la infección, el 89% de muestras presentaron IgA-S contra el antígeno S del virus y esta inmunoglobulina fue aún detectable a los 4 y 10 meses posinfección (16). Asimismo, otro estudio realizado en Brasil (2020-2021), en la que analizaron 165 muestras de calostro de madres que tuvieron COVID-19 durante la

gestación; reportaron que el 70% de las muestras presentaron IgA-S contra este virus (24). Por otra parte, un estudio realizado en España a inicios de la pandemia, en el que evaluaron las concentraciones de IgA-S en muestras de leche de 28 madres infectadas, concluyó que más del 90% de las muestras presentaba IgA-S contra el virus. Además, evaluaron la capacidad neutralizante en 12 de estas muestras y encontraron que la frecuencia de actividad neutralizante fue mayor en calostro (50% de las muestras). Esto fue comprobado porque al momento de depletar IgA-S de la muestra de leche, estas muestras perdieron completamente la capacidad de neutralizar al virus SARS-CoV-2, confirmando que la IgA es necesaria para la actividad neutralizante. Además, esta capacidad neutralizante demostró una correlación positiva con la concentración de IgA-S (25).

De manera similar, otro estudio realizado entre el 2021 y 2022 identificó la presencia y persistencia de IgA en leche materna de 33 madres estadounidenses vacunadas contra COVID-19 (26). Los resultados demostraron que, tras la segunda dosis de vacunación, el 84% tuvo IgA-S contra el virus y aquellas que recibieron una tercera dosis tuvieron concentraciones aún mayores. Sin embargo, al comparar las concentraciones antes y después de la tercera dosis, no se observaron diferencias significativas. Además, a los cinco meses posteriores a la tercera dosis, solo el 60% de participantes mantenía niveles detectables de IgA-S. En contraste, aquellas que habían tenido COVID-19 después de recibir la tercera dosis de vacuna presentaron concentraciones mayores de IgA-S a las participantes con solo 2 o 3 dosis. Esto sugiere que la infección natural, en combinación con la vacunación, podría conferir una inmunidad más robusta. Por

otro lado, un estudio realizado en España (2021), que evaluó la presencia de IgA-S contra el dominio RBD del antígeno S en muestras de leche materna de 86 mujeres vacunadas durante el periodo de lactancia, reportó una prevalencia de estos anticuerpos en un 10 al 70% de las muestras después de 4 semanas de aplicada la segunda dosis de vacunación (27). Esto sugiere que la exposición al virus o la vacunación durante la gestación podría tener mejor impacto en la producción de anticuerpos IgA en la leche materna, a diferencia de la vacunación durante el tiempo de lactancia.

Cabe resaltar que la prevalencia y persistencia de estos anticuerpos incluso en la pospandemia podría reflejar la memoria inmunológica inducida por la infección natural, donde diversos estudios realizados durante la pandemia reportan la prevalencia de anticuerpos IgA específicos contra el antígeno S hasta 4 meses posteriores a la infección (16, 28), o por la vacunación masiva, donde diversos estudios señalan la persistencia de anticuerpos IgA específicos para este antígeno hasta 90 días posteriores a la segunda dosis de vacunación (17, 29).

En cuanto a las concentraciones, si bien las medianas fueron ligeramente mayores en el grupo pandemia (16.9 ng/ml en calostro y 0.269 ng/ml en leche madura) en comparación con el grupo pospandemia (15.6 ng/ml y 0.172 ng/ml, respectivamente), las diferencias no fueron estadísticamente significativas (**Gráfica 2**). Esto indica que la concentración de anticuerpos en la leche materna no depende directamente del periodo epidemiológico, lo que sugiere una estabilidad de la respuesta inmune a lo largo del tiempo. Las concentraciones de anticuerpos en calostro se mantuvieron por encima de los valores obtenidos en

leche madura en ambos grupos, lo cual es consistente con estudios previos realizados durante la pandemia (16, 17, 30).

Se observó que los niveles de anticuerpos en calostro disminuyeron progresivamente durante los primeros dos días posparto, sin mostrar diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0.385$). Las medianas más altas se observaron en las primeras 24 horas (43.1 ng/ml en pandemia y 24.7 ng/ml en pospandemia) y el descenso fue progresivo hasta las 72 horas posparto (**Gráfica 7**). Además, el descenso de los niveles de anticuerpos desde el calostro hacia la leche madura, evidenciado en la gráfica emparejada (**Gráfica 3**), es coherente con la fisiología de la lactancia, donde el calostro, por ser la primera secreción láctea, contiene mayores concentraciones de factores inmunológicos (9, 16, 17, 30). Esta tendencia, observada en ambos grupos, subraya la importancia del calostro en la protección temprana del recién nacido y resalta la necesidad de asegurar esta defensa inmunológica a través de la lactancia materna en los primeros días de vida.

También se observó que la concentración de anticuerpos IgA en calostro disminuye a medida que aumenta el tiempo desde la última dosis de vacunación. (**Gráfica 4**). La disminución ligeramente más rápida durante la pandemia, aunque no fue estadísticamente significativa ($p = 0.8685$), podría reflejar la respuesta a esquemas iniciales de vacunación, donde se generaron probablemente picos altos de anticuerpos, seguido de un descenso acelerado; en comparación con el grupo pospandemia, donde la respuesta inmune podría haber sido más sostenida debido a la estabilización inmunológica mediante los esquemas de refuerzo aplicados en ese periodo. Si bien en ambos grupos las

vacunas ARN mensajero fueron las más utilizadas (54% en pandemia y 45% en pospandemia), las vacunas de virus inactivado tuvieron una mayor proporción en el grupo pospandemia (41% frente a 32%). Esto se debe a que las participantes del grupo pospandemia recibieron principalmente las dos primeras dosis con vacuna de virus inactivado, seguidas de una tercera y cuarta dosis de ARN mensajero. Este esquema de refuerzo ha demostrado tener una respuesta más robusta tanto de la inmunidad humoral como de la inmunidad celular (31), lo que podría explicar la mayor sostenibilidad de la respuesta inmune observada en el grupo pospandemia.

Por otro lado, la cantidad de dosis aplicadas en las participantes del grupo pospandemia fue mayor que en las del grupo pandemia ($p < 0.001$), este aumento de dosis aplicadas en la pospandemia se debió a la aparición de variantes del virus entre el 2022 y el 2023. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de anticuerpos, tanto en calostro ($p = 0.48$) como en leche madura ($p = 0.93$), según el número de dosis de vacuna recibidas. Entre las participantes vacunadas, los niveles de anticuerpos según la presencia de una, dos, tres o más dosis no mostraron un patrón claro de aumento con el número de dosis, reflejando una respuesta inmunitaria heterogénea, lo cual es compatible con los resultados obtenidos por Golan *et. al* (26), donde no encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de anticuerpos IgA antes y después de la tercera dosis de la vacuna. Por el contrario, entre las participantes no vacunadas, donde la mediana de concentración de anticuerpos fue más alta, una de cada grupo había tenido COVID-19 confirmado y, en solo una de ellas (grupo pandemia) la infección ocurrió durante la gestación, sugiriendo que la

infección natural o la exposición al virus podría haber influido en la producción de anticuerpos (8).

Por último, la vacunación durante la gestación mostró un impacto significativo en los niveles de anticuerpos en el grupo post pandemia ($p = 0.019$), donde se observaron niveles significativamente más altos de IgA-S para el dominio S1-RBD en el calostro de las participantes vacunadas versus las no vacunadas (38 ng/ml vs. 13 ng/ml). Si bien ya se ha demostrado que la inmunización contra COVID-19 durante la gestación, principalmente en el segundo trimestre, aumenta los niveles de IgA específicos en leche materna (15,17, 32); el hallazgo en este estudio sugiere que, en la etapa pospandemia, la vacunación durante la gestación podría haber jugado un papel más relevante en la generación de anticuerpos específicos, a diferencia del grupo pandemia donde no hubo diferencias significativas. Esto podría explicarse porque las participantes del grupo pandemia (enroladas entre finales del 2021 y mediados del 2022), además tener una mayor proporción de vacunadas durante la gestación, estuvieron expuestas a los picos más altos de casos de COVID-19 en el Perú (alrededor de 152 000 casos en la semana epidemiológica 2 del año 2022) (5). Mientras que, durante la pospandemia, la exposición al virus fue menor (menos de 2 000 casos confirmados por semana epidemiológica a partir del 2023); por lo tanto, la exposición antigénica mediante la inmunización durante la gestación tuvo un impacto significativo en la concentración de anticuerpos.

Finalmente, una de las limitaciones de este estudio exploratorio de tipo transversal es que solo permite identificar asociaciones entre variables, mas no puede identificar causalidad. Además, el número de muestras incluidas no

garantiza la representatividad de la población total, lo que limita la generalización de los hallazgos. En este sentido, este estudio también restringe la extrapolación de los resultados a poblaciones con diferentes características maternas, ginecoobstétricas, epidemiológicas y sociodemográficas. Por otro lado, la disparidad en el número de muestras de calostro y leche madura, así como entre los grupos de pandemia y pospandemia, podría afectar la comparabilidad de los resultados, disminuir el poder estadístico y aumentar el riesgo de no detectar diferencias significativas. Aunque el período del estudio permite observar y comparar las diferencias iniciales en la concentración de anticuerpos IgA contra SARS-CoV-2 entre los grupos pandemia y pospandemia, un seguimiento más prolongado podría ser necesario para evaluar plenamente los efectos de la pospandemia, ya que la inmunidad y la exposición al virus pueden cambiar con el tiempo. Por consiguiente, un análisis a largo plazo ayudaría a determinar si las diferencias persisten o surgen nuevas tendencias. Otras limitaciones fueron no incluir la medición de IgA-S contra el antígeno de la nucleocápside (N) de SARS-CoV-2, la cual nos hubiese permitido diferenciar la producción de anticuerpos inducida por la exposición natural al virus; tampoco se pudo evaluar la viabilidad y neutralización de los IgA-S contra dicho patógeno, siendo esto importante en el contexto de infección por COVID-19 en la población pediátrica, especialmente en lactantes menores.

VI. CONCLUSIONES

Este estudio confirma la presencia consistente y altos niveles de anticuerpos IgA-S específicos para el SARS-CoV-2 en leche materna, tanto en el contexto de la pandemia como en la pospandemia.

La disminución fisiológica de los niveles de anticuerpos desde el calostro hacia la leche madura, observada en este estudio, subraya la importancia del calostro en la protección temprana del recién nacido. En este sentido, los resultados destacan la importancia de promover y asegurar la lactancia materna como una estrategia esencial para la salud infantil, especialmente durante los primeros días posparto, cuando el calostro, con mayor concentración de anticuerpos, brinda una protección inmunológica crucial.

Además, estos hallazgos resaltan la necesidad de incentivar su práctica continua, incluso en contextos pospandémicos, para mantener los beneficios inmunológicos y garantizar una protección temprana y sostenida en los lactantes. La evidencia generada en este estudio es fundamental para orientar políticas públicas que beneficien a la población materno-infantil, aportando al entendimiento del impacto de la pandemia y la vacunación contra la COVID-19 en gestantes, y reforzando la importancia de la leche materna como un posible factor protector contra la enfermedad.

Por último, el impacto positivo de la vacunación durante la gestación en los niveles de anticuerpos en el periodo pospandemia resalta la importancia de seguir promoviendo la inmunización en mujeres gestantes para optimizar la protección de los recién nacidos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev.*2021; 170:1-25.
2. World Health Organization (WHO). WHO COVID-19 dashboard: Number of COVID-19 cases reported to WHO (cumulative total). WHO Health Emergencies Programme. (2024) Obtenido de <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
3. BMJ Best Practice US. (2021, June 6). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) . <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168#important-update>
4. World Health Organization (WHO). WHO COVID-19 dashboard: Number of COVID-19 deaths reported to WHO (cumulative total). WHO Health Emergencies Programme. (2024) Obtenido de <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>
5. Ministerio de Salud. Sala Situacional de COVID-19: Casos por semana epidemiológica. MINSA 2023. Obtenido de <https://www.dge.gob.pe/covid19.html>
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Se acaba la emergencia por la pandemia, pero la COVID-19 continúa. Organización Panamericana de la Salud (OPS) (2023). Obtenido de <https://www.paho.org/es/noticias/6-5-2023-se-acaba-emergencia-por-pandemia-pero-covid-19-continua>
7. Okamura S, Ebina H. Could live attenuated vaccines better control COVID-19? *Vaccine.* 2021 Sep 15;39(39):5719-5726.
8. Dimitroglou M, Sokou R, Iacovidou N, Pouliakis A, Kafalidis G, Boutsikou T, Iliodromiti Z. Anti-SARS-CoV-2 Immunoglobulins in Human Milk after Coronavirus Disease or Vaccination-Time Frame and Duration of Detection in Human Milk and Factors That Affect Their Titers: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023 Apr 14;15(8):1905.
9. Lawrence RA, Lawrence RM. Chapter 4: Biochemistry of Human Milk. *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession.* (5th edition). Philadelphia: Elsevier; 2022. 93-144
10. Castellote C, Milk MH, Casillas R, Ramı C, Pe FJ, Castell M, et al. Premature Delivery Influences the Immunological Composition of Colostrum and Transitional and. *J Nutr.* 2011;141(6):1181-1187.
11. Groer M, Davis M, Steele K. Associations between Human Milk SIgA and Maternal Immune, Infectious, Endocrine, and Stress Variables. *J Hum Lact.* 2004;20(2).
12. Dalal I, Roiffman CM. Immunity of the newborn. [Internet] Uptodate 19.3: Stiehm ER, editor; 2011 [Consultado 9 Jul 2021]. Disponible en: <https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?36/35/37424/abstract/72>
13. Fox A, Marino J, Amanat F, Krammer F, Hahn-Holbrook J, Zolla-Pazner S, et al. Robust and Specific Secretory IgA Against SARS-CoV-2 Detected in Human Milk. *iScience.* 2020;23(11):101735.
14. Van Keulen BJ, Romijn M, Bondt A, Dingess KA, Kontopodi E, van der Straten K, et al. Human milk from previously COVID-19-infected mothers: The effect of pasteurization on specific antibodies and neutralization capacity. *Nutrients.* 2021;13(5):1645

15. Romero Ramírez D.S., Lara Pérez M.M., Carretero Pérez M., Suárez Hernández M.I., Martín Pulido S., Pera Villacampa L., Fernández Vilar A.M., Rivero Falero M., González Carretero P., Reyes Millán B., Roper S., García Bello M.A.; SARS-CoV-2 Antibodies in Breast Milk After Vaccination. *Pediatrics*. 2021 Nov; 148 (5).
16. Fox, A.; Marino, J.; Amanat, F.; Oguntuyo, K.Y.; Hahn-Holbrook, J.; Lee, B.; Zolla-Pazner, S.; Powell, R.L. The IgA in Milk Induced by SARS-CoV-2 Infection Is Comprised of Mainly Secretory Antibody That Is Neutralizing and Highly Durable over Time. *PLoS ONE* 2022, 17.
17. Perez SE, Luna Centeno LD, Cheng WA, Marentes Ruiz CJ, Lee Y, Congrave-Wilson Z, Powell RL, Stellwagen L, Pannaraj PS. Human Milk SARS-CoV-2 Antibodies up to 6 Months After Vaccination. *Pediatrics*. 2022 Feb 1;149(2).
18. Tomico del Río, M. Taller de Lactancia materna (Tetaller). *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2012 [Consultado 9 Jul 2021]; 14 (Suppl 22): 87-93. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322012000200013&lng=es.
19. Stafford L, Valcarce V, Henry M, Neu J, Parker L, Martina M, Vicuna V, Gowen T, Cato E, Kosik I, Yewdell J, Atkinson M, Cacho N, Li N, Larkin J. Detection of SARS-CoV-2 IgA and IgG in human milk and breastfeeding infant stool 6 months after maternal COVID-19 vaccination. *Res Sq* [Preprint]. 2022 Aug 19;rs.3.rs-1950944.
20. ImmunoDiagnostics ® SARS-CoV-2 S1RBD IgA - ELISA Kit Instruction Manual [Internet] 2023 [Consultado 21 Sep 2023]. Disponible en: https://352e17ab-a8e4-46c2-80bb-92cf412fb1dd.filesusr.com/ugd/0fbcf2_af471120596c435cb33b5d6fdc88d3d4.pdf
21. Pérez-Barrios Y, Aranguren-Mazorra Y, Zayas-Vignier C, Blain-Torres K, et al. Estandarización de un ELISA para la cuantificación de anticuerpos IgG contra vesículas de membrana externa de *Salmonella Paratyphi A*. *VacciMonitor* 2018;27(3):76-83.
22. Maertens K, De Schutter S, Braeckman T, Baerts L, Van Damme P, De Meester I, Leuridan E. Breastfeeding after maternal immunisation during pregnancy: providing immunological protection to the newborn: a review. *Vaccine*. 2014 Apr 1;32(16):1786-92.
23. Munoz FM, Piedra PA, Glezen WP. Safety and immunogenicity of respiratory syncytial virus purified fusion protein-2 vaccine in pregnant women. *Vaccine*. 2003 Jul 28;21(24):3465-7.
24. Dutra, L.V.; Silva, M.H.; Lebrão, C.W.; Affonso-Fonseca, F.L.; Suano-Souza, F.I. Impact of the Presence Anti-SARS-CoV-2 IgA in the Colostrum of Women Infected by COVID-19 During the Pregnancy in Neonatal Clinical Outcomes: A cross-Sectional Study. *Matern. Child Health J*. 2023, 27, 737.
25. Macchiaverni P, Lloyd M, Masters L, Divakara N, Panta K, Imrie A, Sánchez-García L, Pellicer A, Rodriguez JM, Verhasselt V. Specific IgA, But Not IgG, in Human Milk From COVID-19-Infected Mothers Neutralizes SARS-CoV-2. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Jun 1;43(6):532-535.

26. Golan Y, Ilala M, Li L, Gay C, Hunagund S, Lin CY, Cassidy AG, Jigmeddagva U, Matsui Y, Ozarslan N, Asiodu IV, Ahituv N, Flaherman VJ, Gaw SL, Prah M. Milk antibody response after 3rd COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 infection and implications for infant protection. *iScience*. 2023 Aug 29;26(10):107767.
27. Selma-Royo M, Bäuerl C, Mena-Tudela D, Aguilar-Camprubí L, Pérez-Cano FJ, Parra-Llorca A, Lerin C, Martínez-Costa C, Collado MC. Anti-SARS-CoV-2 IgA and IgG in human milk after vaccination is dependent on vaccine type and previous SARS-CoV-2 exposure: a longitudinal study. *Genome Med*. 2022 Apr 21;14(1):42.
28. Narayanaswamy V, Pentecost BT, Telfer JC, Burnside AS, Schneider SS, Alfandari D, Baker RL, Saiju A, Nodiff S, Arcaro KF. Durable antibody and effector memory T cell responses in breastmilk from women with SARS-CoV-2. *Front Immunol*. 2022 Sep 12;13:985226.
29. Young BE, Seppo AE, Diaz N, Rosen-Carole C, Nowak-Wegrzyn A, Cruz Vasquez JM, Ferri-Huerta R, Nguyen-Contant P, Fitzgerald T, Sangster MY, Topham DJ, Järvinen KM. Association of Human Milk Antibody Induction, Persistence, and Neutralizing Capacity With SARS-CoV-2 Infection vs mRNA Vaccination. *JAMA Pediatr*. 2022 Feb 1;176(2):159-168.
30. Hochmayr C, Winkler I, Hammerl M, Höller A, Huber E, Urbanek M, Kiechl-Kohlendorfer U, Griesmaier E, Posod A. Factors Influencing Breast Milk Antibody Titers during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: An Observational Study. *Nutrients*. 2024; 16(14):2320.
31. Luan N, Cao H, Wang Y, Lin K, Hu J, Liu C. Comparison of Immune Responses between Inactivated and mRNA SARS-CoV-2 Vaccines Used for a Booster Dose in Mice. *Viruses*. 2023 Jun 11;15(6):1351.
32. Kigel A, Vanetik S, Mangel L, Friedman G, Nozik C, Terracina C, et al. Maternal Immunization During the Second Trimester with BNT162b2 mRNA Vaccine Induces a Robust IgA Response in Human Milk: A Prospective Cohort Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2023;118(3):572-8.

VIII. TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características maternas, ginecoobstétricas de las participantes en los periodos de pandemia y pospandemia

Características maternas, ginecoobstétricas de las participantes en los periodos de pandemia y pospandemia			
Variable	Grupo Pandemia	Grupo Pospandemia	p
Edad materna, mediana (IQR), años	26 (22-32)	28 (24-33)	0.026 ¹
Tiempo posparto, mediana (IQR), horas	25 (20-42)	24 (19-38)	0.9 ¹
Edad gestacional, semanas	39 (38-40)	39 (38-40)	>0.9 ¹
Vía de parto, n (%)			0.5 ²
Cesárea	41 (65.1%)	100 (74.1%)	
Vaginal	21 (33.3%)	34 (25.2%)	
Desconocido	1 (1.6)	1 (0.7%)	
Gravidez, n (%)			0.9 ²
Multigesta	48 (76.2%)	107 (79%)	
Primigesta	14 (22.2%)	28 (21%)	
Desconocido	1 (1.6%)	0 (0%)	
Paridad, n (%)			0.6 ²
Multípara	42 (66.7%)	97 (72%)	
Primípara	20 (31.7%)	38 (28%)	
Desconocido	1 (1.6%)	0 (0%)	
Participantes, n (%)	63 (100%)	135 (100%)	

¹ Valores de p obtenidos mediante Mann-Whitney
² Valores de p obtenidos mediante la prueba exacta de Fisher

Tabla 2. Características epidemiológicas y de vacunación de las participantes durante los periodos de pandemia y pospandemia

Características epidemiológicas y de vacunación de las participantes en los periodos de pandemia y pospandemia			
Variable	Grupo Pandemia	Grupo Pospandemia	p
Vacunación contra COVID-19, n(%)			0.4 ¹
No	3 (4.8%)	13 (9.6%)	
Sí	60 (95.2%)	122 (90.4%)	
Número de dosis de las participantes vacunadas contra COVID-19, n (%)			<0.001 ¹
1	0 (0%)	5 (4.1%)	
2	24 (40%)	17 (14%)	
3	33 (55%)	51 (51%)	
4	2 (3.3%)	37 (37%)	
5	0 (0%)	3 (3%)	
Desconocido	1 (1.7%)	9 (9%)	
Tipo de vacuna, n (%)			0.124 ²
ARN mensajero	84 (54%)	158 (45%)	
Virus inactivado	50 (32%)	145 (41%)	
Vector viral	23 (15%)	51 (14%)	
Total de dosis aplicadas	157 (100 %)	354 (100%)	
Vacunación durante la gestación, n (%)			<0.001 ¹
No	16 (25%)	105 (78%)	
Sí	47 (75%)	30 (22%)	
Antecedente de COVID-19, n (%)			0.030 ¹
No	37 (59%)	101 (75%)	
Sí	26 (41%)	34 (25%)	
Tipo de prueba diagnóstica, n (%)			>0.999 ¹
PCR COVID-19	4 (15.3%)	5 (14.7%)	
Prueba de antígeno COVID-19	10 (38.5%)	14 (41.2%)	
Prueba rápida serológica	10 (38.5%)	13 (38.2%)	
Desconocido	2 (7.7%)	2 (5.9%)	
Vacunadas con antecedente de COVID-19, n (%)			0.028 ¹
No	38 (60%)	103 (76%)	
Sí	25 (40%)	32 (24%)	

¹ Valores de p obtenidos mediante la prueba exacta de Fisher.

² Valores de p obtenidos mediante la prueba de Chi-cuadrado.

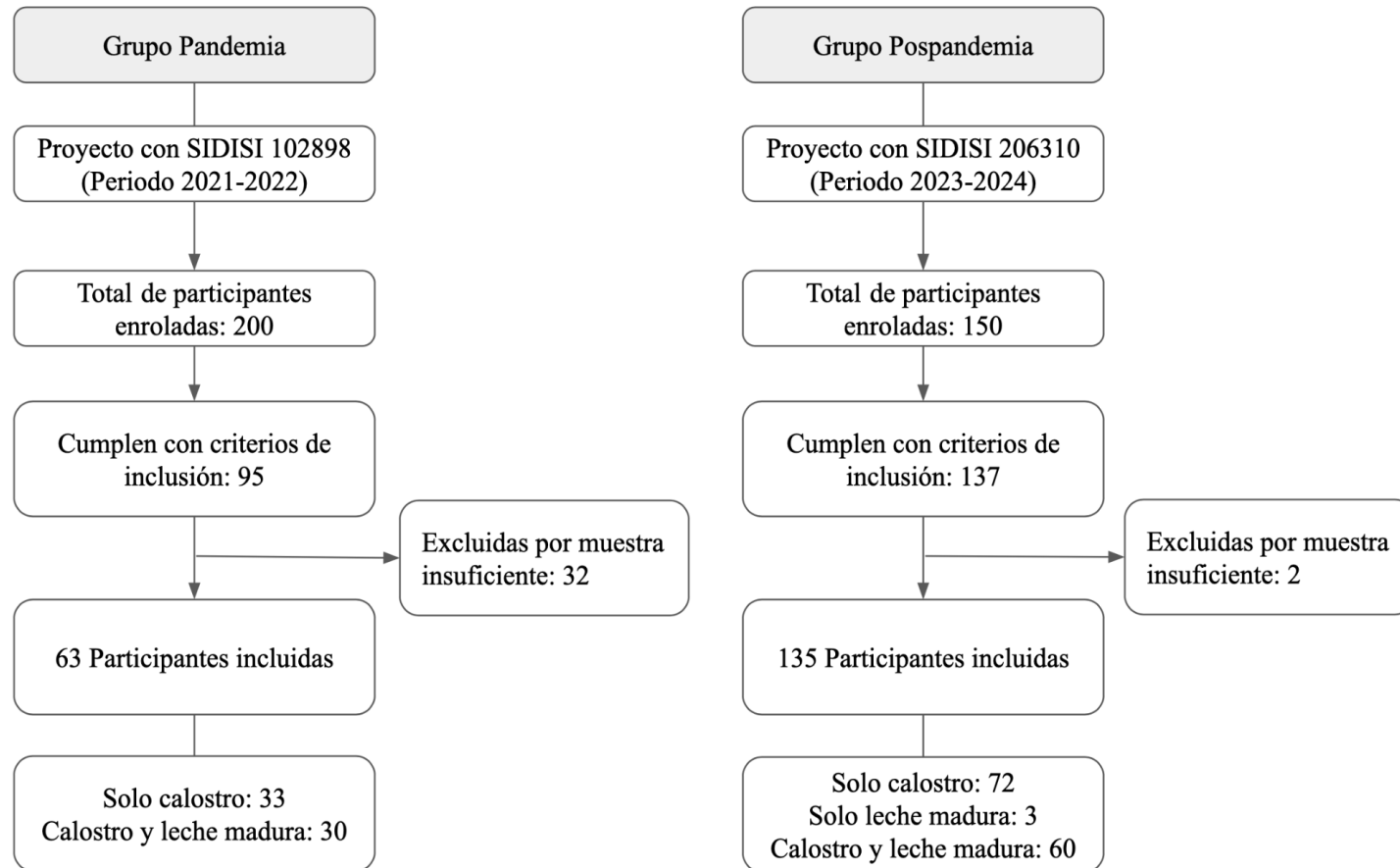
Tabla 3. Frecuencia de la presencia de anticuerpos IgA para el dominio S1-RBD en leche humana en los periodos pandemia y pospandemia

Frecuencia de la presencia de anticuerpos IgA para el dominio S1-RBD en leche humana en los periodos pandemia y pospandemia

Tipo de muestra	Grupo Pandemia	Grupo Pospandemia	<i>p</i>¹
Calostro, n (%)			
Sí	57 (90.5%)	106 (80.3%)	0.113
No	6 (9.5%)	26 (19.7%)	
Total de muestras	63 (100%)	132 (100%)	
Leche madura, n (%)			
Sí	24 (80%)	52 (82.5%)	0.993
No	6 (20%)	11 (17.5%)	
Total de muestras	30 (100%)	63 (100%)	

¹ Valores de *p* obtenidos mediante la prueba de Chi-cuadrado.

Gráfica 1. Flujograma de selección de participantes y distribución de muestras para los grupos pandemia y pospandemia



Gráfica 2. Concentración de IgA-S para el dominio S1-RBD de SARS-CoV-2 en calostro y leche madura en pandemia y pospandemia

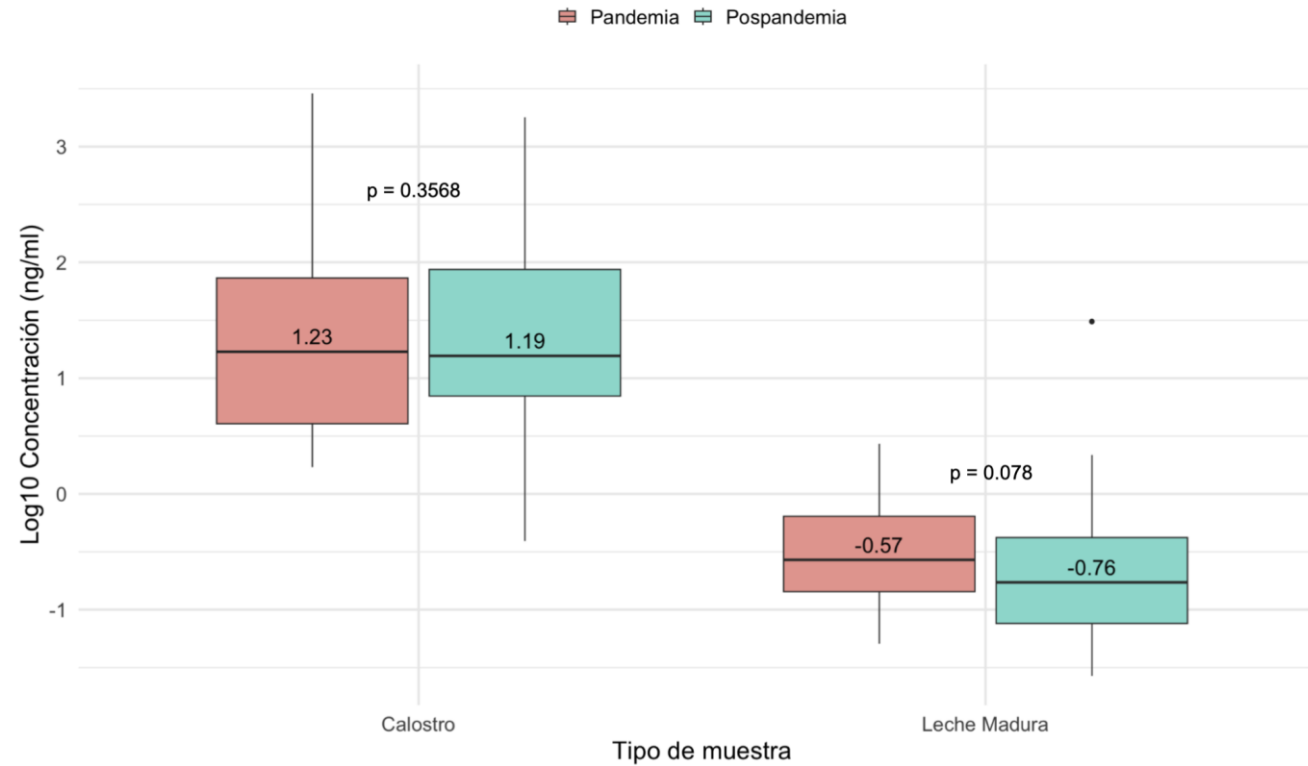
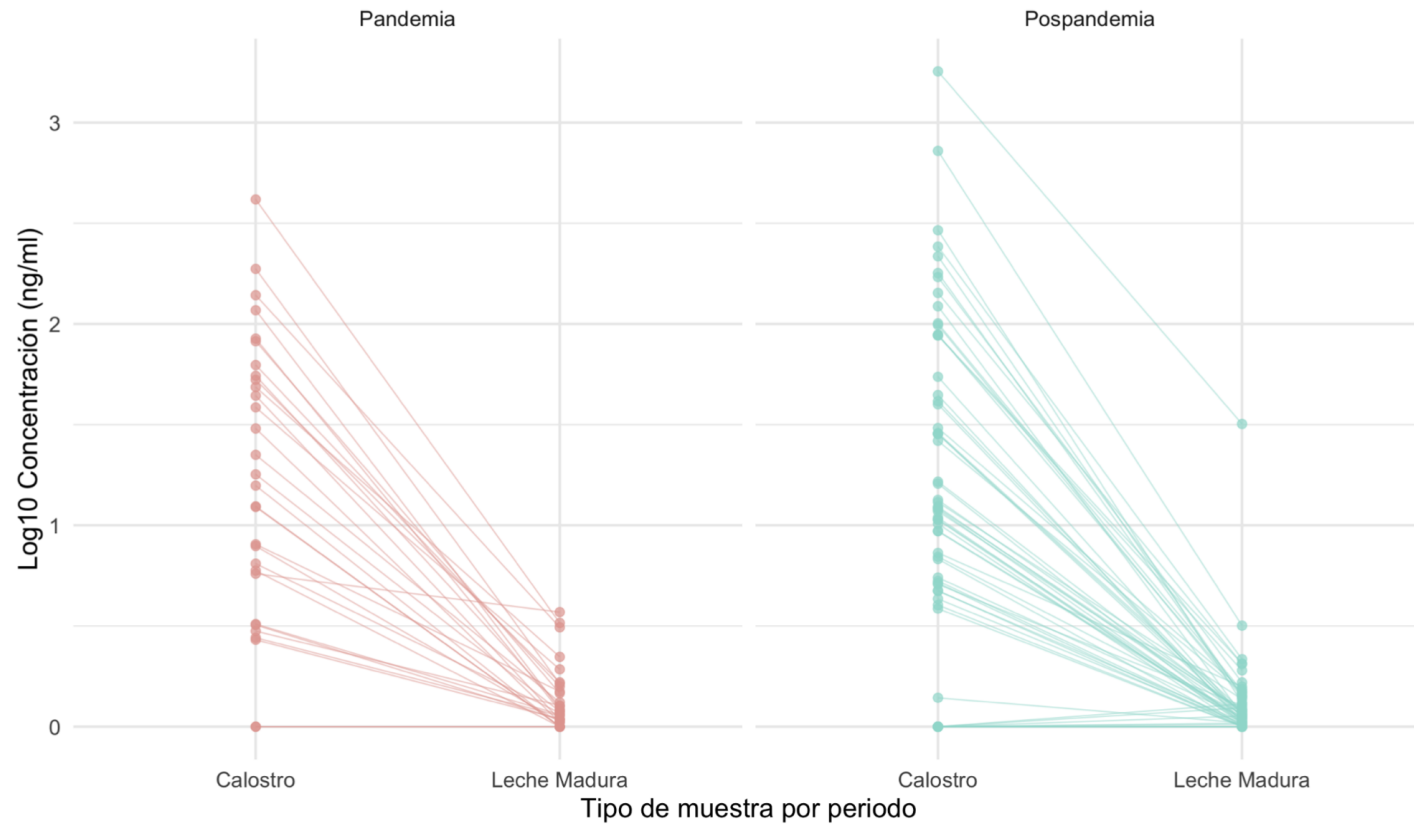


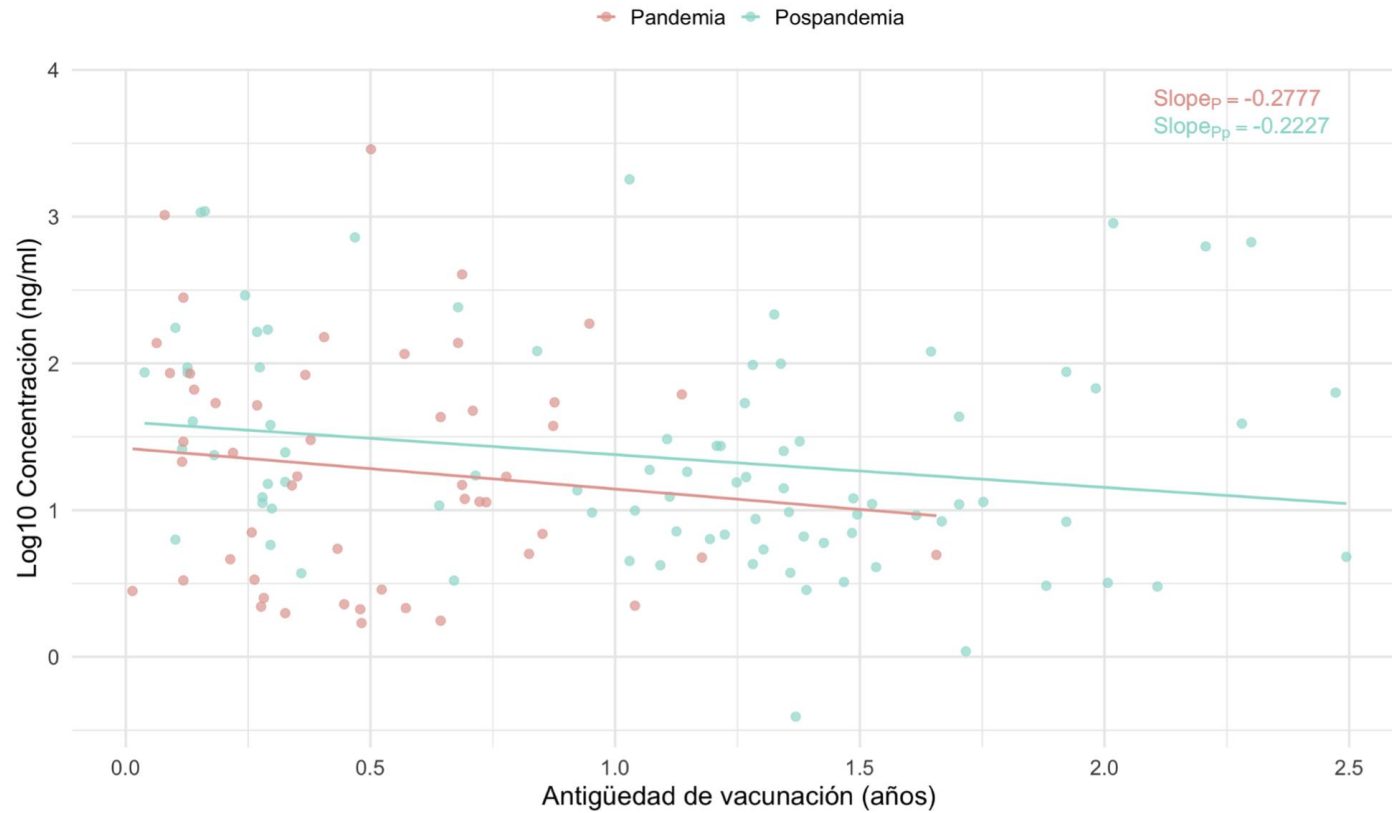
Diagrama de caja y bigotes de la concentración logarítmica (Log10 ng/ml) de anticuerpos IgA para el dominio S1-RBD en calostro y leche madura entre los periodos de pandemia y pospandemia. Cada caja muestra la distribución de los datos, con la línea negra dentro de la caja representando la mediana de la concentración. La diferencia de concentración en calostro y leche madura fue significativa en cada periodo ($p < 0.001$)

Gráfica 3. Tendencia de la concentración de IgA-S para el dominio S1-RBD de SARS-CoV-2 en calostro y leche madura en los periodos de pandemia y pospandemia (muestras pareadas)



Gráfica de trama emparejada (*paired plot*) de la tendencia de la concentración logarítmica (Log10 ng/ml) en calostro y leche madura en dos periodos: pandemia (panel izquierdo) y pospandemia (panel derecho). Las líneas conectan puntos individuales que representan las muestras, permitiendo ver la evolución de la concentración de anticuerpos en un mismo individuo entre ambas etapas de la leche.

Gráfica 4. Tendencia de la concentración de IgA-S para el dominio S1-RBD de SARS-CoV-2 en calostro según la antigüedad de la vacunación contra la COVID-19 en los periodos de pandemia y pospandemia



Gráfica de dispersión y líneas de tendencia que muestra la relación entre la concentración logarítmica (Log10 ng/ml) de anticuerpos IgA para el dominio S1-RBD (en escala logarítmica) y el tiempo transcurrido desde la última dosis de vacunación hasta la recolección de la muestra (antigüedad de vacunación) en los grupos de pandemia y pospandemia.

Gráfica 5. Distribución de la concentración de IgA-S para el dominio S1-RBD de SARS-CoV-2 en calostro y leche madura según el número de dosis de vacuna contra COVID-19

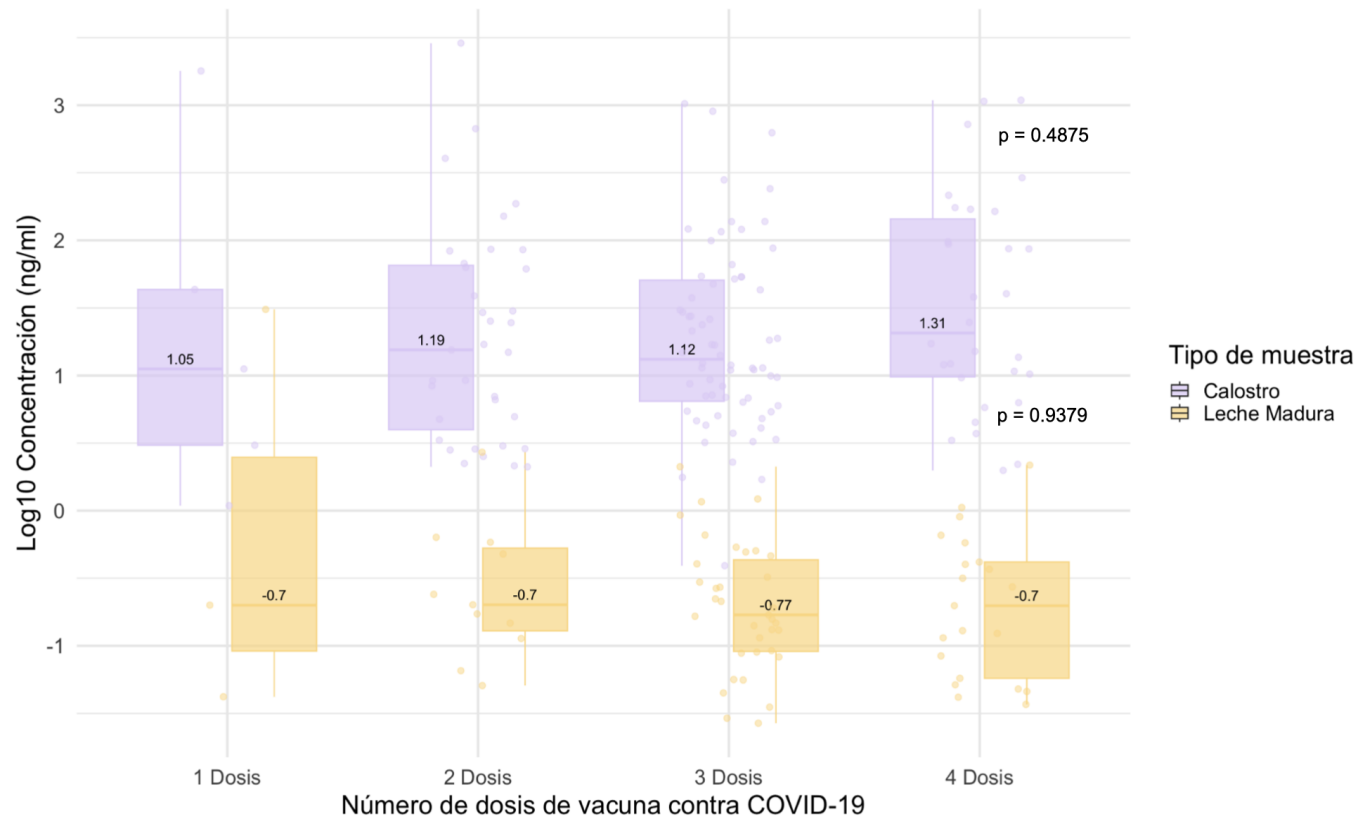


Diagrama de caja y bigotes que muestra la concentración logarítmica (Log10 ng/ml) de IgA específica para el dominio S1-RBD del SARS-CoV-2 en calostro y leche madura según el número de dosis de la vacuna COVID-19 recibidas. Cada caja representa la distribución de los datos con los cuartiles y la mediana señalada dentro de la caja. Los puntos dispersos corresponden a valores individuales.

Gráfica 6. Concentración de IgA-S para el dominio S1-RBD de SARS-CoV-2 en calostro según vacunación durante la gestación en los periodos de pandemia y pospandemia

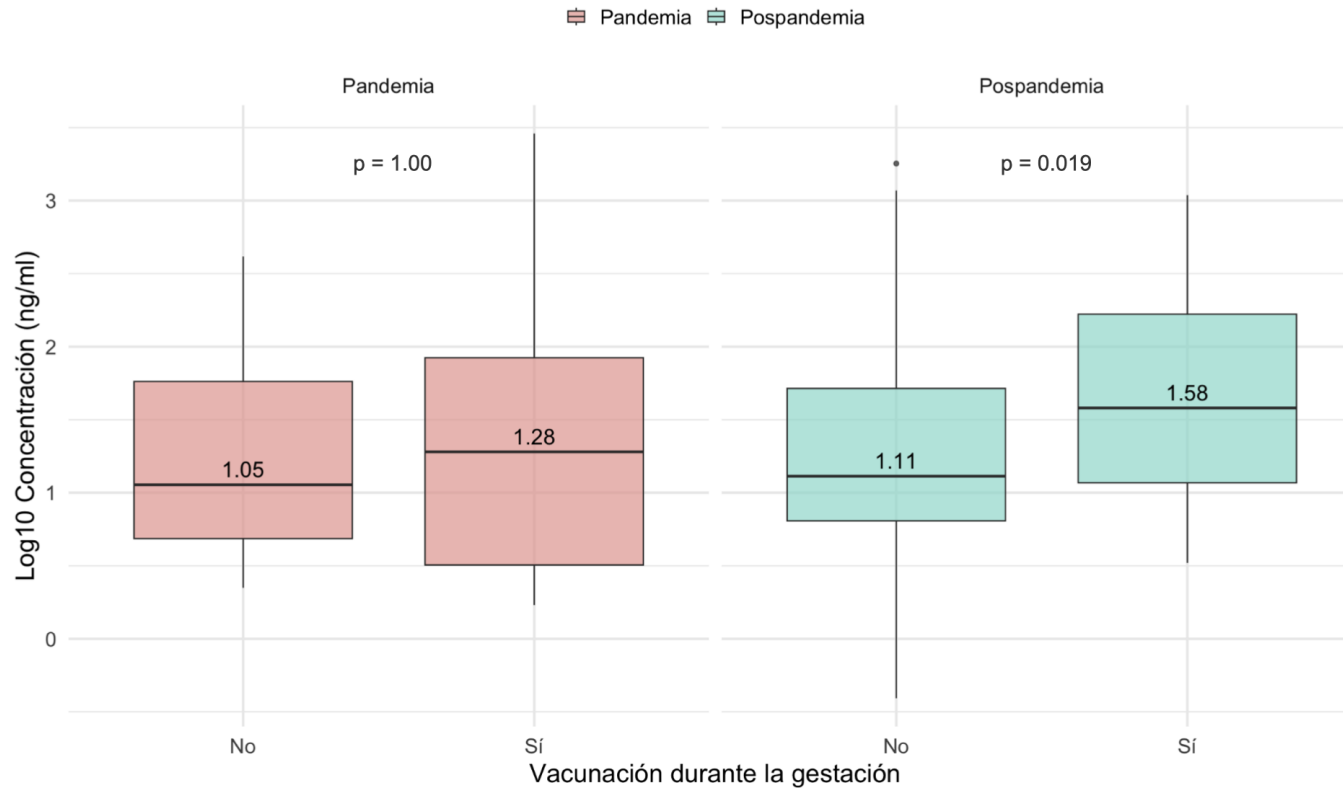


Diagrama de caja y bigotes de la concentración logarítmica (Log10 ng/ml) de IgA específica para el dominio S1-RBD en calostro, según si la vacunación contra COVID-19 se realizó durante la gestación, entre los periodos de pandemia y pospandemia. Cada caja representa la distribución de los datos con los cuartiles y la mediana señalada dentro de la caja.

Gráfica 7. Distribución de la concentración de IgA-S para el dominio S1-RBD de SARS-CoV-2 en calostro según el tiempo posparto en los periodos de pandemia y pospandemia

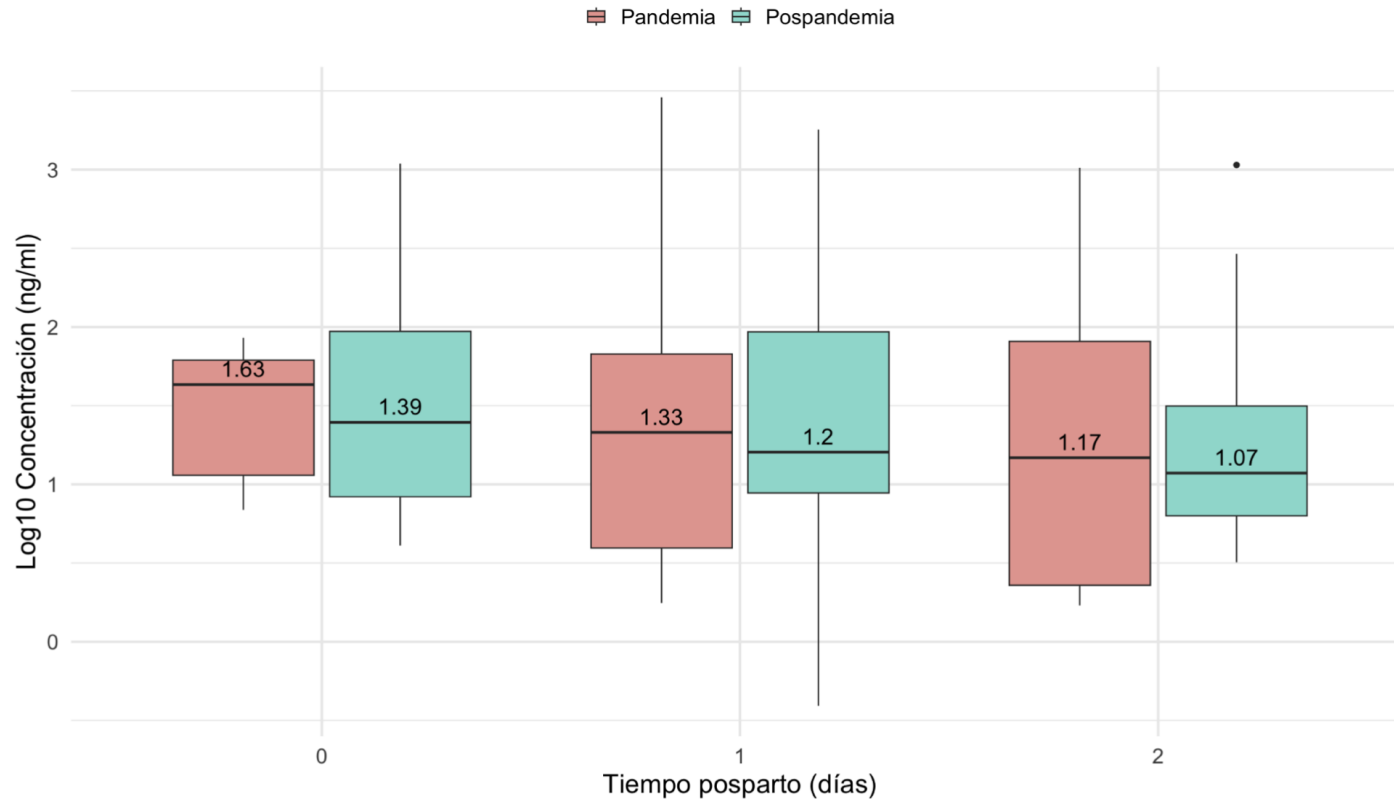


Diagrama de caja y bigotes que muestra la distribución de la concentración logarítmica (Log10 ng/ml) de IgA específica para el dominio S1-RBD en calostro en función del tiempo posparto (en días), entre los periodos de pandemia y pospandemia. Cada caja representa la distribución de los datos con los cuartiles y la mediana señalada dentro de la caja.

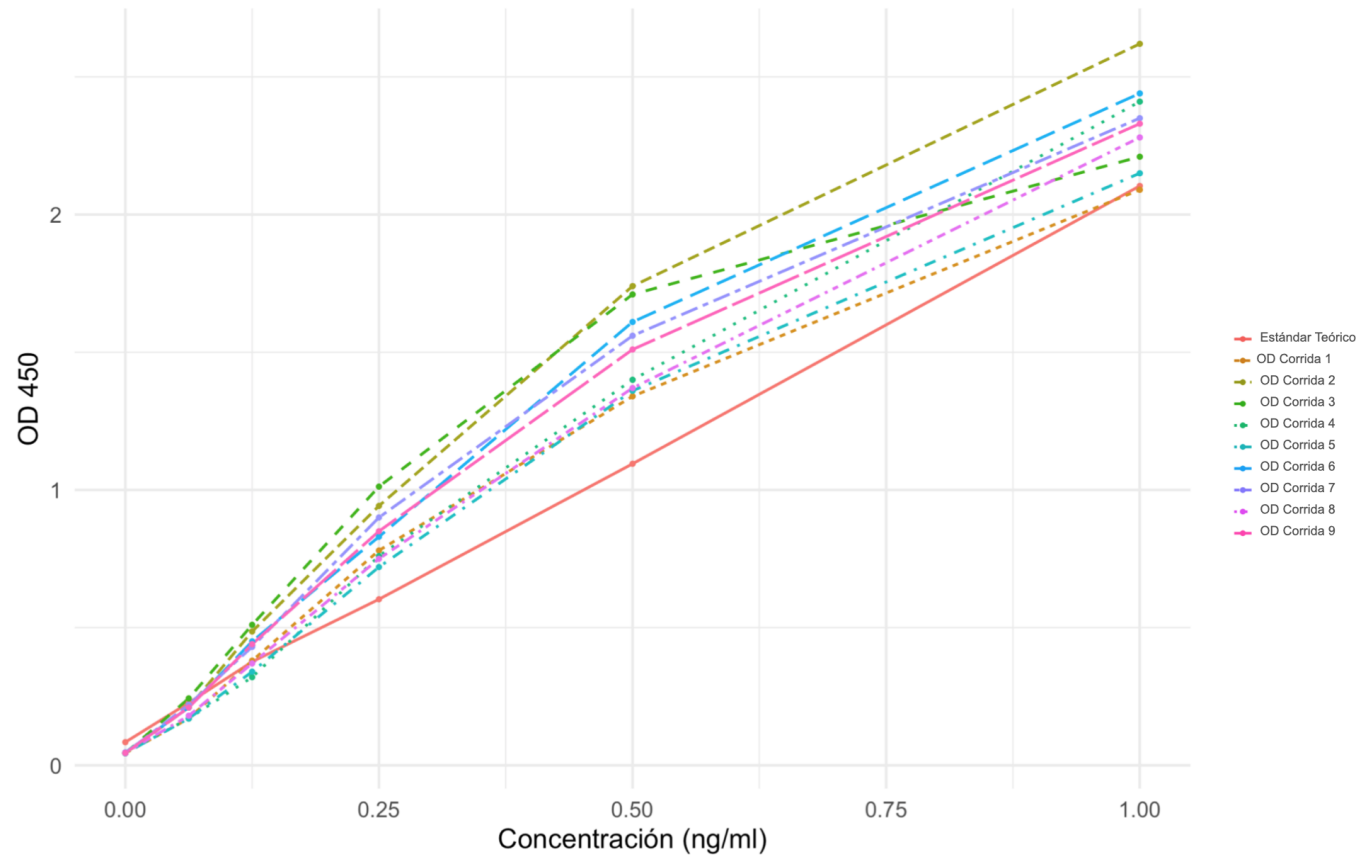
ANEXOS

Anexo 1. Definición operativa de las variables

Variable	Definición Operacional	Conjunto de valores	Tipo de variable	Escala de Medición
Presencia de inmunoglobulina A secretora contra el antígeno S	Prueba positiva del Test ELISA en muestra de leche materna.	Presencia (positivo) = 1 Ausencia (negativo) = 0	Cualitativa	Nominal
Concentración anticuerpos IgA secretora contra el antígeno S	Concentración de anticuerpos IgA secretora contra el antígeno S en leche humana mediante el método de ELISA.	0 ng/ml a más	Cuantitativa	Continua
Vacunación contra la COVID-19	Participante que cuenta con al menos una dosis de la vacuna contra la COVID-19.	Sí (positivo) = 1 No (negativo) = 0	Cualitativa	Nominal
Antigüedad de vacunación contra la COVID-19	Tiempo transcurrido en años desde la última dosis de vacuna contra la COVID-19 hasta la toma de muestra de leche humana.	1 a más	Cuantitativa	Continua
Número de dosis de vacunación contra la COVID-19	Número de dosis recibidas de la vacuna contra la COVID-19 hasta el momento del enrolamiento.	1 a 5 dosis	Cuantitativa	Discreta
Fabricante de la vacuna	Laboratorio que fabricó la vacuna aplicada en la participante según su carné de vacunación virtual del MINSA.	Fabricante desconocido = 0 Pfizer-BioNTech = 1 Moderna = 2 Sinopharm = 3 AstraZeneca = 4 Johnson & Johnson = 5	Cualitativa	Nominal
Antecedente de COVID-19	Presencia de Antígeno de SARS-COV-2: Prueba			

	positiva del Test de Antígeno para COVID-19 o Presencia de antecedente de COVID-19: Prueba positiva de hisopado nasofaríngeo mediante la prueba rápida antigénica o PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa)	Sí (positivo) = 1 No (negativo) = 0	Cualitativa	Nominal
Edad de la madre	Años cumplidos al momento del estudio	18 a más	Cuantitativa	Discreta
Edad gestacional	Tiempo de gestación por Fecha de Última Regla (FUR) o Ecografía del primer o Capurro	37 a 42 semanas	Cuantitativa	Discreta
Tiempo posparto	Número de días posterior al parto hasta que se obtuvo la muestra de leche materna	1-120 días	Cuantitativa	Discreta
Tipo de muestra de leche humana	Está definido en función de los días posparto: a) Calostro (0-5 días posparto) b) Leche transicional (6-14 días posparto) c) Leche madura (15 a más días posparto)	Calostro = 1 Leche de transición = 2 Leche madura = 3	Cualitativa	Nominal
Paridad	Número actual de embarazos incluidos abortos, molas y embarazos ectópicos, incluyendo también la del recién nacido actual.	1-10	Cuantitativa	Discreta
Vía de parto	Vía de salida del feto desde el útero hacia el exterior. a) Vaginal: por el canal vaginal b) Cesárea: mediante una incisión abdominal	Vaginal = 1 Cesárea = 0	Cualitativa	Nominal

Anexo 2. Curvas de OD Promedio del Estándar Interno y Línea Estándar Teórica: Relación con la Concentración



Curvas de OD promedio del estándar interno utilizado en las diferentes corridas en función de la concentración (ng/ml) para el ensayo ELISA S1RBD IgA, junto con la línea estándar (en rojo).

Anexo 3. Comparación de linealidad de curvas de medidas de OD de ELISA para realizar validación externa

Comparación de linealidad de curvas			
Curva	Pendiente	Intercepto	R ²
OD Corrida 1	2.069	0.132	0.976
OD Corrida 2	2.617	0.162	0.972
OD Corrida 3	2.190	0.248	0.920
OD Corrida 4	2.410	0.073	0.992
OD Corrida 5	2.149	0.103	0.982
OD Corrida 6	2.432	0.146	0.976
OD Corrida 7	2.329	0.165	0.969
OD Corrida 8	2.260	0.103	0.989
OD Corrida 9	2.303	0.154	0.976
Estándar Teórico	2.002	0.102	1.000

Comparación de la linealidad de curvas obtenidas en diferentes corridas, junto con sus pendientes, interceptos y coeficientes de determinación R². El objetivo es evaluar la consistencia de los resultados experimentales con el estándar teórico, donde un R² cercano a 1 indica un ajuste lineal óptimo.

Anexo 4. Análisis de coeficiente de variación (%CV) para realizar validación interna

Análisis de coeficiente de variación (%CV)			
Concentración (ng/ml)	Media OD	Desviación Estándar	%CV
1.00	2.32	0.16	6.97
0.50	1.51	0.15	10.16
0.25	0.84	0.10	11.65
0.12	0.41	0.07	15.75
0.06	0.20	0.03	13.38
0.00	0.04	0.00	2.44

Análisis del coeficiente de variación (%CV) para diferentes concentraciones (ng/ml), indicando la media de densidad óptica (OD), la desviación estándar y el %CV asociado. Un %CV menor sugiere mayor precisión y menor variabilidad en las mediciones realizadas para cada concentración.

Anexo 5. Constancia de aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

CONSTANCIA-CIEI-376-31-24

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité Institucional de Ética en Investigación, bajo la categoría de revisión **EXENTO**. La aprobación será informada en la sesión más próxima del comité.

Título del Proyecto : **“PRESENCIA Y CONCENTRACIÓN DE IGA SECRETORA CONTRA EL ANTÍGENO S DE SARS-COV-2 EN LECHE MATERNA EN LA ETAPA DE PANDEMIA Y POSPANDEMIA DE LA COVID-19 EN UN HOSPITAL DE LIMA, PERÚ.”**

Código SIDISI : **214999**

Investigador(a) principal(es) : **Sanchez Zerillo Antonella
Toscano Pacheco Gloria Andrea**

La **aprobación** incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. Protocolo de investigación, versión 1.0 de fecha 04 de julio del 2024.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. La categoría de **EXENTO** es otorgado al proyecto por un periodo de cinco años en tanto la categoría se mantenga y no existan cambios o desviaciones al protocolo original. El investigador está exonerado de presentar un reporte del progreso del estudio por el periodo arriba descrito y sólo alcanzará un informe final al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **Lunes 06 de agosto del 2029**.

El presente proyecto de investigación sólo podrá iniciarse después de haber obtenido la(s) autorización(es) de la(s) institución(es) donde se ejecutará.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 06 de agosto del 2024



Manuel Raul Perez Martinot
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
Universidad Peruana Cayetano Heredia