

UNIVERSIDADE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA  
TRABALLO FIN DE GRADO DE MEDICINA



**ANÁLISIS DE LA SEGURIDAD Y DE LOS  
BENEFICIOS CLÍNICOS DE LA LACTANCIA  
MATERNA EN HIJOS DE MADRE CON  
INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-COV-2**

**AUTOR:** Laakkonen Rito, Sofia

**TITORA:** Concheiro Guisán, Ana

**COTITORA:** Padín Fontán, Marta

**Departamento:** Pediatría y sus áreas específicas.

**Curso Académico:** 2020/2021

**Convocatoria:** Junio 2021

*"If your dreams don't scare you,  
They are too small."  
Richard Branson*

## INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
1.1. <i>SITUACIÓN ACTUAL</i> .....	4
1.2. <i>MICROBIOLOGÍA</i> .....	5
1.3. <i>MECANISMOS DE TRASMISIÓN</i> .....	6
1.4. <i>DIAGNÓSTICO</i> .....	7
1.5. <i>PATOGENIA Y VARIABILIDAD CLÍNICA</i> .....	7
1.6. <i>LM – RECOMENDACIONES Y BENEFICIOS</i> .....	9
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
4.1. <i>RECOMENDACIONES DE LA LACTANCIA EN MADRES INFECTADAS POR EL SARS-COV-2</i> .....	20
4.2. <i>TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIRUS A TRAVÉS DE LA LACTANCIA</i> ....	22
4.3. <i>PASO DE ANTICUERPOS CONTRA EL SARS-COV-2 A TRAVÉS DE LA LM</i> .....	24
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>26</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>32</b>
<b>7. LINEAS FUTURAS</b> .....	<b>32</b>
<b>8. ANEXO I</b> .....	<b>34</b>
<b>9. ANEXO II</b> .....	<b>35</b>
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>36</b>

## **Abreviaturas**

**SARS-CoV-2:** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

**OMS:** Organización Mundial de Salud

**WHO:** World Health Organization

**ACE2:** Enzima convertidora de angiotensina 2

**ACE:** Enzima convertidora de angiotensina

**MERS-CoV:** Síndrome Respiratorio del Medio Oriente

**IFN:** interferón

**MCP-1:** proteína quimiotáctica de monocitos 1

**SIM-PedS:** síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-Cov-2

**GM-CSF:** factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos

**LM:** Lactancia materna

**SDRA:** Síndrome de distrés Respiratorio Agudo

**ECMO:** Oxigenación por membrana extracorpórea

**AAP:** Academia americana de Pediatría

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer a la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela por haberme proporcionado la oportunidad de graduarme en una de las mejores y más prestigiosas facultades de España. Han sido años de mucho aprendizaje, conocimiento, sacrificio, trabajo y empeño que se cierran con este trabajo.

A mi tutora, la Dra. Ana Concheiro por darme la oportunidad de hacer el trabajo en la mejor especialidad de la medicina. Gracias por la orientación, preocupación y ayuda a la hora de empezar y de elegir el tema.

A mi cotutora, la Dra. Marta Padín, que ha sido incansable durante todo el trabajo. No tengo palabras para agradecerle todo lo que me ha ayudado, la disponibilidad que ha demostrado desde el principio y el ánimo que me ha dado. Gracias por haber sido mi brújula en los momentos más difíciles.

A mi familia, mi madre, mi padre y mi hermana, que son los pilares de mi vida y que siempre están ahí independientemente de las circunstancias. Gracias por la paciencia, el amor y la motivación. Gracias por la oportunidad de concretar el mayor sueño de mi vida y por ser siempre mi oxígeno.

A mis amigas Ana y Margarida, de toda la vida, que han vivido estos años casi tan intensamente como yo, que han sufrido conmigo cada suspenso y celebrado cada aprobado mío como si fueras de ellas. Gracias por haber sido mi fuerza cuando yo pensaba que ya no tenía y por ser siempre mi lugar favorito del mundo.

A mi novio, Miguel, que ha sido mi globo aerostático cuando más lo necesitaba. Gracias por haber creído siempre en mí y por ser mi fuente de admiración, inspiración y amor.

A mis compañeros de carrera Joana, Ritinha, Nani, Gonçalo, Cláudia, Catarina y Mariana, que hicieron este camino más fácil y divertido.

## RESUMEN

**Introducción:** La lactancia materna (LM) no solo constituye el patrón oro de la nutrición neonatal sino que también tiene un papel primordial en el vínculo madre-hijo así como en el paso de anticuerpos protectores. En el contexto de la pandemia por el virus SARS-CoV-2 han surgido controversias respecto a permitir la lactancia materna en madres infectadas. Por este motivo, se deben analizar los riesgos y beneficios que presenta la lactancia materna en esta situación, teniendo en cuenta las diversas formas en que la madre podría contagiar al recién nacido. Por todo ello, se han planteado diferentes estrategias para abordar esta situación tales como seguir con la lactancia materna, pero con estrictas medidas de protección individual, utilizar los recursos de los bancos de leche o extraer la leche de la madre alimentando al recién nacido a través de otro cuidador. Todos estos escenarios serán analizados con más profundidad en el trabajo priorizando siempre el bienestar y la salud del recién nacido.

**Objetivos:** Analizar los riesgos y beneficios de la LM en madres infectadas por el virus SARS-CoV-2 mediante una revisión sistemática de la literatura que conteste a las siguientes preguntas:

- Estudios que analicen el paso del virus a la leche materna y la posibilidad de infección por esta vía.
- Estudios que demuestren el paso de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 a través de la LM y la posible protección del recién nacido frente a esta infección.
- Evaluar la frecuencia de las distintas estrategias empleadas para mantener la alimentación con leche humana en estos casos.

**Material y métodos:** revisión sistemática realizada mediante la búsqueda de literatura a través de *Embase, Medline, Pubmed* y *Google académico* y se han incluido artículos publicados entre noviembre de 2019 y marzo de 2021.

**Resultados:** En total se han incluido 14 artículos, de los cuales 9 son revisiones sistemáticas, 2 son estudios de cohortes prospectivos, 1 observacional prospectivo, 1 observacional retrospectivo y 1 ensayo clínico no aleatorizado. La mayoría de los estudios son de nacionalidad americana y española, estando basados en 113 madres infectadas por SARS-CoV-2 y sus respectivos recién nacidos. Los estudios analizados afirmaron que la transmisión del virus a través de la LM es poco probable, ya que no se ha detectado RNA viral en un nº de muestras de LM significativo habiéndose detectado la presencia de anticuerpos del virus en las mismas, siendo un factor protector contra la infección por el virus SARS-CoV-2.

**Conclusiones:** Las recomendaciones actuales de la mayoría de las guías afirman que en los casos de infección materna por SARS-CoV-2 se debe mantener la LM con medidas de protección e higiene, siempre que el estado clínico de la madre lo permita.

Palabras clave: lactancia, leche humana, SARS-CoV-2, COVID19, coronavirus, transmisión, anticuerpos.

## RESUMO

**Introdución:** A lactancia materna non só constitúe o patrón ouro da nutrición neonatal, senón que tamén ten un papel fundamental no vínculo nai-fillo e no paso de anticorpos protectores. No contexto da pandemia do virus SARS-CoV-2, xurdiron controversias sobre como permitir a lactancia materna en nais infectadas. Por este motivo, débense analizar os riscos e beneficios da lactancia materna nesta situación, tendo en conta os diferentes xeitos en que a nai podería infectar ao neonato. Por iso, propuxéronse diferentes estratexias para abordar esta situación, como continuar a lactancia materna, pero con estrictas medidas de protección individual, utilizar os recursos dos bancos de leite ou extraer o leite materno alimentando ao recém nacido a través doutro coidador. Todos estes escenarios serán analizados con maior profundidade no traballo, sempre priorizando o benestar e a saúde da nai e o recém nacido.

**Obxectivos:** Analizar os riscos e beneficios da lactancia materna en nais infectadas polo virus SARS-CoV-2 a través dunha revisión sistemática da literatura que responde ás seguintes preguntas:

- Estudos que analizan o paso do virus ao leite materno e a posibilidade de infección por esta vía.
- Estudos que demostran o paso de anticorpos anti-SARS-CoV-2 a través do leite e a posible protección do neonato contra esta infección.
- Avaliar a frecuencia das diferentes estratexias empregadas para manter a alimentación do leite humano nestes casos.

**Material e métodos:** Este traballo é unha revisión sistemática. Realizouse unha busca bibliográfica a través de *Embase*, *Medline*, *Pubmed* e *Google académico* e incluíronse artigos publicados entre novembro de 2019 e marzo de 2021.

**Resultados:** incluíronse un total de 14 artigos, dos cales 9 son revisións sistemáticas, 2 son estudos prospectivos de cohorte, 1 observacional prospectivo, 1 observacional retrospectivo e 1 ensaio clínico non aleatorio. A maioría dos estudos son de nacionalidade americana e española, baseándose en 113 nais infectadas por SARS-CoV-2 e os seus fillos. Os estudos analizados confirmaron que a transmisión do virus a través da lactancia materna é improbable, xa que non se detectou ARN viral nun número significativo de mostras de LM e que se detectou neles a presenza de anticorpos contra o virus, sendo un factor protector contra a infección polo virus.

**Conclusións:** as recomendacións actuais da maioría das directrices din que nos casos de infección materna por SARS-CoV-2, a LM debe manterse con medidas de protección e hixiene, sempre que o estado clínico da nai o permita.

Palabras clave: lactancia, leite humano, SARS-CoV-2, COVID19, coronavirus, transmisión, anticorpos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Breastfeeding is not only the gold standard for neonatal nutrition but also plays a key role in the mother-child bond as well as in the passage of protective antibodies. In the context of the SARS-CoV-2 virus pandemic, controversies have arisen regarding allowing breastfeeding in infected mothers. For this reason, the risks and benefits of breastfeeding in this situation should be analyzed, taking into account the various ways in which the mother could infect the newborn. Therefore, different strategies have been proposed to address this situation, such as continuing breastfeeding, but with strict individual protection measures, using the resources of milk banks or extracting the mother's milk by feeding the newborn through another caregiver. All these scenarios will be analyzed in greater depth at work, always prioritizing the well-being and health of the newborn.

**Objectives:** Analyze the risks and benefits of breastfeeding in mothers infected by the SARS-CoV-2 virus through a systematic review of the literature that answers the following questions:

- Studies that analyze the transmission of the virus into breast milk and the possibility of infection through this route.
- Studies that demonstrate the transmission of anti-SARS-CoV-2 antibodies through milk and the possible protection of the newborn against this infection.
- Evaluate the frequency of the different strategies used to maintain human milk feeding in these cases.

**Material and methods:** This work is a systematic review. A literature search was performed through *Embase, Medline, Pubmed and Google Scholar* and articles published between November 2019 and March 2021 have been included.

**Results:** A total of 14 articles have been included, of which 9 are systematic reviews, 2 are prospective cohort studies, 1 prospective observational, 1 retrospective observational and 1 non-randomized clinical trial. Most of the studies are of American and Spanish nationality, being based on 113 SARS-CoV-2 infected mothers and their respective newborns. The studies analyzed affirmed that transmission of the virus through breastfeeding is unlikely, since viral RNA has not been detected in a significant number of breast milk samples, and the presence of antibodies to the virus has been detected in these samples, being a protective factor against virus infection.

**Conclusions:** The current recommendations of most guidelines state that in cases of maternal SARS-CoV-2 infection, breastfeeding should be continued with protective and hygienic measures, as long as the mother's clinical condition permits.

Key words: lactation, human milk, SARS-CoV-2, COVID19, coronavirus, transmission, antibodies.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. SITUACIÓN ACTUAL

La pandemia causada por el SARS-CoV-2 se ha convertido en uno de los grandes focos de atención mundial con importantes repercusiones tanto a nivel sanitario como político y social. Esta crisis sanitaria ha llevado a muchos hospitales en el mundo a una situación crítica con dificultades para hacer frente a esta nueva realidad. La principal medida adoptada para combatir la pandemia ha sido el confinamiento y las medidas de aislamiento generales, que han llevado a nuevas circunstancias globales generando el inicio de una crisis sanitaria, económica y social.

Hasta el día de hoy, se han registrado más de 100 millones de personas infectadas y más de 2 millones de muertes en todo el mundo (WHO, 2020) a causa de esta pandemia.

Casos		Casos		Casos	
Francia	4.841.308	Suiza	602.578	Albania	126.795
Rusia	4.597.868	Austria	557.679	Estonia	110.680
Reino Unido	4.364.529	Eslovaquia	365.400	Letonia	104.224
Italia	3.686.707	Bulgaria	356.859	Noruega	98.674
Turquía	3.529.601	Bielorrusia	328.290	Montenegro	92.517
España	3.326.736	Georgia	284.958	Finlandia	79.737
Alemania	2.910.445	Croacia	280.899	Luxemburgo	62.414
Polonia	2.456.709	Grecia	277.277	Chipre	48.278
Ucrania	1.769.164	Azerbaiyán	271.834	Malta	29.279
Chequia	1.555.245	Irlanda	238.466	Andorra	12.286
Países Bajos	1.307.466	Moldavia	235.790	Islandia	6.241
Rumanía	977.986	Dinamarca	233.797	San Marino	4.775
Bélgica	902.964	Lituania	220.900	Gibraltar	4.275
Portugal	824.368	Eslovenia	220.425	Liechtenstein	2.764
Suecia	813.191	Armenia	197.873	Mónaco	2.334
Hungría	691.743	Bosnia y Herzegovina	176.413	Islas Feroe	661
Serbia	621.375	Macedonia Norte	135.167		

Tabla I: N° de casos de infecciones por el virus SARS-Cov-2 (Abril 2021)

Fuente: Robert Koch Institut (Alemania), Santé Publique France (Francia), Ministerio de Sanidad (Italia), Dirección General de Salud (Portugal), Public Health England (Reino Unido), Página web de la OMS (resto de países y territorios) (1).

## 1.2. MICROBIOLOGÍA

El SARS-CoV-2 fue identificado como un nuevo virus ARN perteneciente a la familia *Coronaviridae*, asociado al cuadro clínico COVID-19 (2). Estructuralmente son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, que contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (espícula), la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside). La proteína S contiene el dominio de unión al receptor celular siendo la determinante del tropismo del virus y la que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la membrana celular permitiendo de esta manera liberar el genoma viral en el interior de la célula. Su secuencia genética es similar en un 80% a la de su predecesor SARS-CoV, aunque parece existir una mayor transmisibilidad del agente actual. Distintas mutaciones en la proteína S dan lugar a las diferentes variantes del SARS-CoV-2 circulantes en el momento actual.

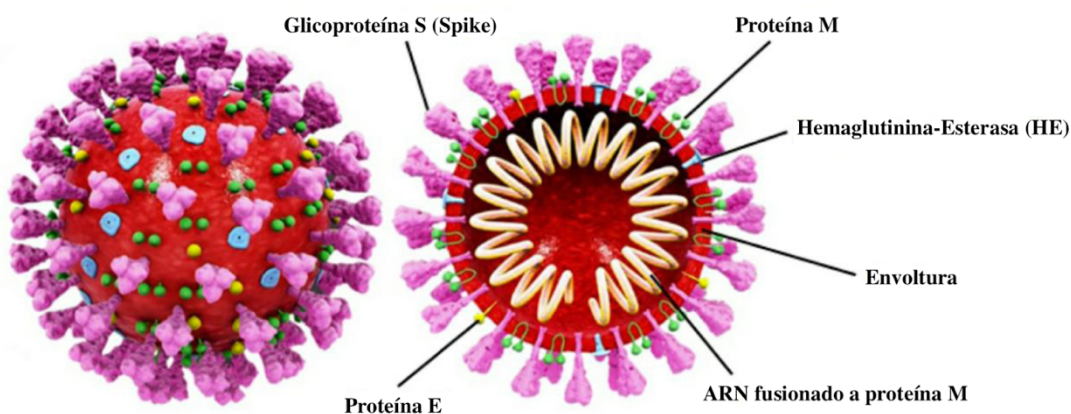


Figura 1: Estructura del coronavirus

Fuente: *Ciro Maguiña, Ver. Med Hered, 2020 (3)*

### 1.3. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Con la evidencia científica acumulada actualmente, se considera que el SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por diferentes vías, siendo la principal mediante el contacto y la inhalación de gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo que alcanzan la vía respiratoria de las personas susceptibles. Además, también se puede producir el contagio por contacto indirecto a través de fómites u objetos contaminados por las secreciones respiratorias de la persona enferma.

La transmisión vertical continúa siendo estudiada sin existir por el momento evidencia definitiva de transmisión intrauterina (4), por eso la elección de la vía de parto en una madre infectada debe seguir las recomendaciones obstétricas generales (5). No obstante, existen estudios de casos en los que el recién nacido presentaba síntomas de COVID-19 con detección de ARN de SARS-CoV-2 en los que se ha observado una expresión importante de las proteínas S y N del virus en la placenta, así como en las células fetales mononucleares, lo que podría demostrar la transmisión vertical del virus (6).

En madres con COVID-19 confirmada, se continúa además recomendando mantener el contacto piel con piel y la lactancia materna extremando las precauciones para minimizar el riesgo de contagio con el lavado de manos y el uso de mascarilla debiendo además mantener los controles clínicos y cuidados habituales que se realizan tanto en madres como en recién nacidos (7). Además, aunque se ha podido detectar RNA en la LM, no se han detectado virus viables y en los casos detectados no se ha podido descartar que la transmisión de éstos haya sido por contacto (8).

La transmisión postnatal parece ser la principal causa de las infecciones notificadas en el periodo neonatal pudiendo contagiarse mayoritariamente por contacto próximo con personas infectadas (cuidadores, principalmente la madre) o de manera mucho menos frecuente por una infección adquirida en el hospital (9). No obstante, la transmisión tanto del virus como de anticuerpos a través de la leche materna y el mantenimiento del vínculo precoz madre-hijo sigue siendo motivo de estudio y controversia.

Por todo ello, las principales medidas de protección que intentan contener la pandemia consisten fundamentalmente en el uso de mascarilla, la higiene frecuente de manos con agua, jabón y gel hidroalcohólico, la desinfección de superficies y el distanciamiento social. Además de la implementación de todas estas medidas, es esencial el uso de pruebas diagnósticas de una forma adecuada para minimizar los contagios en la población.

## **1.4. DIAGNÓSTICO**

Existen diversas formas de diagnóstico del SARS-CoV-2, desde los test de detección de antígenos y/o anticuerpos hasta las pruebas PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction [rt-PCR]) (10) cuyo criterio de elección depende del escenario y la población a la que se dirijan.

La prueba diagnóstica actualmente considerada el patrón oro es la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) que consta fundamentalmente de dos partes: la extracción de ácidos nucleicos y la reacción de amplificación del genoma viral, empleando muestras del tracto respiratorio superior fundamentalmente (exudado nasofaríngeo y/o orofaríngeo) pero también del tracto respiratorio inferior (lavado broncoalveolar y/o aspirado endotraqueal en pacientes intubados), heces/exudado rectal, sangre y orina en función de la situación clínica individual y el objetivo de dicho diagnóstico (10).

## **1.5. PATOGENIA Y VARIABILIDAD CLÍNICA**

La patogenia del SARS-CoV-2 continúa siendo ampliamente estudiada. Uno de los aspectos más relevantes es la elevada afinidad que presenta el virus por el ACE2, que actúa como receptor del huésped para la entrada viral en la célula y se expresa mayoritariamente en los neumocitos tipo II de las células epiteliales del tracto respiratorio superior, en los enterocitos del intestino delgado, los riñones y el corazón (11) produciendo así diversos efectos (12). Por ello, se ha relacionado la posibilidad de que los casos más graves de COVID-19 estén relacionados con una menor expresión de ACE2 debido a una inhibición de la ACE2 por el virus, siendo esta una de las bases del mecanismo fisiopatológico del SARS-CoV-2 (13).

Además, se ha descrito como mecanismo patogénico la liberación excesiva de citocinas proinflamatorias tales como IL-6, IL-10, IFN, MCP-1...debido a una respuesta desproporcionada del sistema inmunitario, que conlleva un daño del sistema microvascular, así como una activación del sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis (14). Todo esto contribuye a desencadenar un estado de hipercoagulabilidad observado en muchos los casos de COVID-19 que implica también un peor pronóstico (15).

Existe una amplia variabilidad clínica ya que si bien la mayoría de los pacientes infectados son asintomáticos o presentan un cuadro clínico leve con síntomas tales como odinofagia, fiebre, diarrea, cefalea o anosmia (16) existe un porcentaje importante de pacientes que desarrolla cuadros más severos que son causa de importante morbimortalidad: neumonía bilateral, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock refractario y fallo multiorgánico o síndrome inflamatorio multisistémico vinculado a SARS-Cov-2 (SIM-PedS) en el caso de la población pediátrica (17,18).

En general, esta patología presenta menor incidencia así como sintomatología más leve, menor gravedad y mortalidad en la población pediátrica, probablemente debido a una respuesta inmune más eficaz así como a una menor expresión de la ACE2 en la infancia. Sin embargo, es importante proteger y prevenir la infección en esta población, ya que además de actuar como transmisora de la enfermedad el riesgo de complicaciones es posible.

En España los pacientes pediátricos menores de 15 años han supuesto un 0,4% de los ingresos hospitalarios, un 0,7% de los ingresos en la UCI y un 0,15 por 1000 de los fallecidos (19). Además, se ha descrito un nuevo síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-Cov-2 (SIM-PedS) cuyos criterios clínicos se han establecido de manera reciente y que necesita un manejo intensivo (20).

<b>Datos clínicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fiebre casi 100% de los casos; fiebre &gt; 3 días (una fiebre de corta evolución no lo descarta).</li> <li>● Síntomas digestivos (&gt; 50%): dolor abdominal, vómitos, diarrea.</li> <li>● Exantema (eritrodermia escarlatiniforme, eritema multiforme, livedo reticularis), conjuntivitis no exudativa, alteraciones mucosas, edemas periféricos (&gt;2/3 de los pacientes)</li> <li>● Shock, taquicardia, hipotensión, hipoperfusión (alrededor de la mitad de los pacientes)</li> <li>● Cefalea, meningismo, confusión (10-20%)</li> <li>● Síntomas respiratorios: tos, disnea (10-20%)</li> </ul>
<b>Datos Analíticos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hemograma: Leucocitosis con linfopenia, neutrofilia y plaquetopenia.</li> <li>● Marcadores de inflamación: elevación de PCR, VSG, ferritina, fibrinógeno, LDH, IL-6. Procalcitonina normal o elevada (en ausencia de infección bacteriana).</li> <li>● Coagulación: fibrinógeno, D-Dímero elevado.</li> <li>● Bioquímica: Hiponatremia, Hipoalbuminemia, Elevación de transaminasas (ALT, AST)</li> <li>● Marcadores cardíacos: NT Pro-BNP muy elevado (&gt; 200 ng/L), elevación de enzimas miocárdicas (troponina-I, CPK-MB).</li> </ul>

**Tabla II: Datos clínicos y analíticos observados con mayor frecuencia en el SIM-PedS**

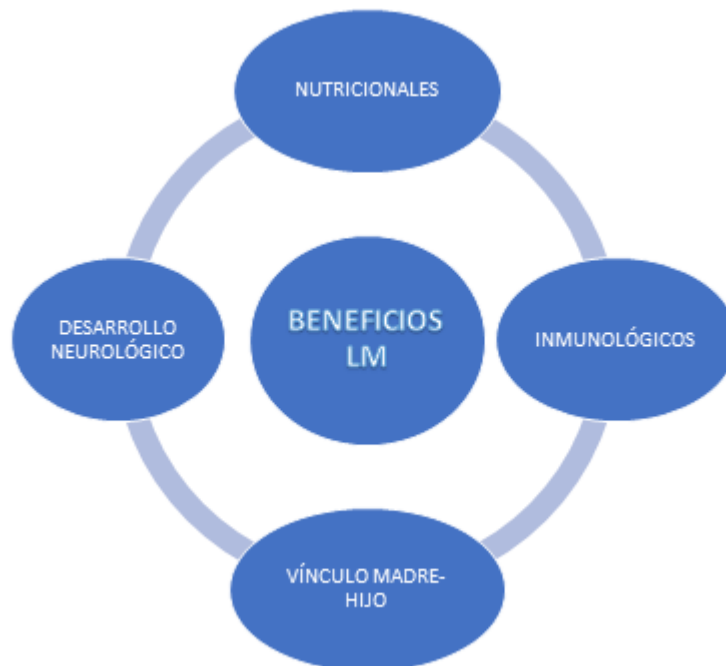
*Fuente: Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento de SIM-PedS vinculado a SARS-CoV-2. Anales de Pediatría. (21)*

El tratamiento de la COVID-19 depende de la gravedad y de las condiciones clínicas del paciente. El manejo frente a una infección leve puede ser domiciliario con tratamiento sintomático y medidas de aislamiento estrictas pero la actuación frente a infecciones más graves puede requerir ingreso hospitalario y/o en unidades de cuidados intensivos siendo además necesaria la monitorización constante y valorar según el cuadro las medidas de soporte y tratamiento necesarias, tales como oxigenoterapia (desde la oxigenoterapia convencional hasta la necesidad de intubación orotraqueal y ventilación mecánica o ECMO), la administración de tratamiento broncodilatador, corticoterapia con dexametasona o metilprednisolona, gammaglobulina, así como la eventual necesidad fluidos y soporte inotrópico (20).

## 1.6 LM – RECOMENDACIONES Y BENEFICIOS

La OMS recomienda la LM exclusiva en los primeros 6 meses de vida del lactante, sugiriendo además que ésta sea mantenida por lo menos hasta los 2 años de edad junto con una adecuada alimentación complementaria (22).

Además de beneficios inmunológicos y nutricionales la LM juega un papel fundamental en el vínculo madre-hijo. Los beneficios de esta práctica son indiscutibles siendo además una de las formas más eficaces de asegurar la salud física y psicológica de la madre y de su hijo (23). Aún así, a pesar de las recomendaciones mundiales y de la promoción de la LM, sólo alrededor de un 40% de la población infantil recibe LM como alimentación exclusiva (24). De hecho, en el momento actual y debido a la situación de pandemia global se ha vuelto de nuevo imprescindible promover e incentivar cada vez más la LM, siempre que ésta sea posible.



**Figura 2: Beneficios de la LM**

*Fuente: Elaboración propia*

Existen múltiples beneficios demostrados de la LM en relación al adecuado desarrollo cognitivo y sensitivo del recién nacido ya que, por ejemplo, se han verificado mayores niveles de cociente intelectual en niños alimentados con LM. Además, disminuye el número de infecciones gastrointestinales tales como la gastroenteritis aguda por *Rotavirus* y respiratorias fundamentalmente otitis media aguda, neumonías e infecciones por Virus Respiratorio Sincitial con una repercusión en el número de hospitalizaciones neonatales ya que potencia la inmunidad del recién nacido (22).

También se ha concluído que la LM disminuye la incidencia de otras patologías tales como dermatitis atópica, asma, diabetes mellitus, leucemia, enterocolitis necrotizante, enfermedad celíaca, síndrome de muerte súbita del lactante y enfermedad inflamatoria intestinal (25). De igual forma, se ha registrado una reducción del riesgo de obesidad durante la adolescencia y edad adulta si la forma de nutrición neonatal ha sido con LM (26).

En muchos de estos beneficios proporcionados por la LM, se confirma además una relación dosis-respuesta, ya que cuanto más tiempo dure la lactancia materna, mayores serán sus efectos protectores.

Si bien la LM proporciona múltiples beneficios al lactante, en la madre, además, disminuye el riesgo de pérdidas hemáticas postparto, depresión post-parto, cáncer de mama y de ovario así como hipertensión arterial e infarto agudo de miocardio (27), entre otras patologías.

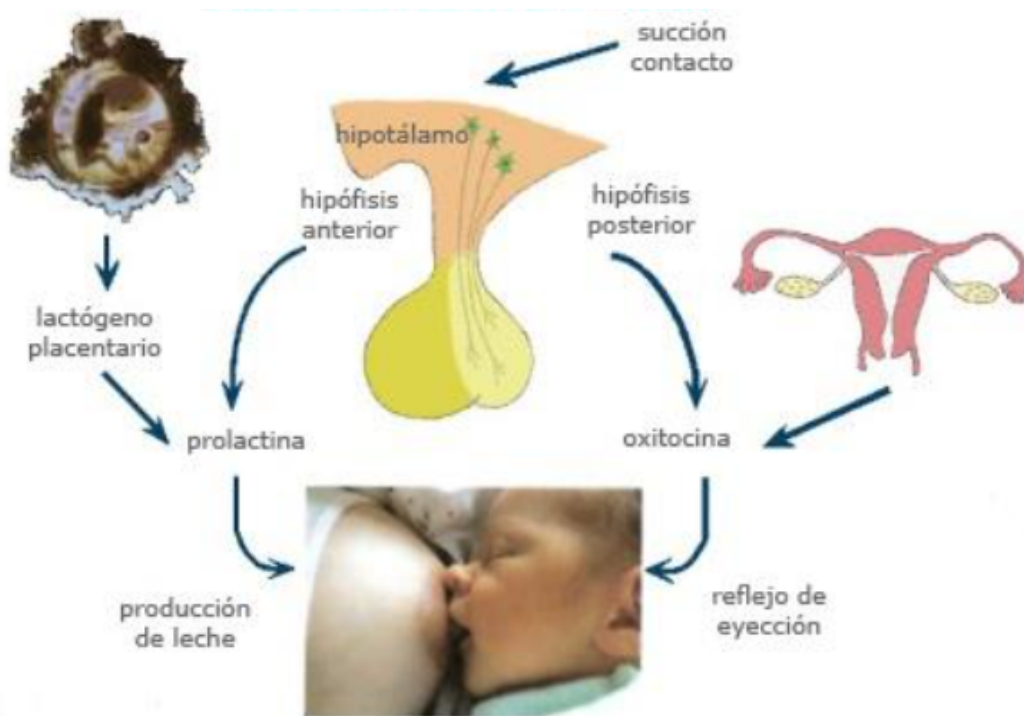


Figura 3: Fisiología de la LM

Fuente: Aguado Maldonado, Manual de la lactancia materna, 2008 (28)

Existen evidencias establecidas de que la LM debería ser la principal fuente de alimentación de la mayoría de los recién nacidos ya que aporta la cantidad necesaria tanto de nutrientes, como de componentes bioactivos fundamentales en los primeros meses de vida. Este fluido de gran complejidad biológica se produce en la glándula mamaria y su síntesis es dependiente de un feedback positivo causado fundamentalmente por la succión del propio lactante.

La LM se considera una de las principales formas de nutrición y de prevención de enfermedades debido a su compleja composición: proteínas, nucleótidos, hormonas, factores de crecimiento, agentes inmunomoduladores y antiinflamatorios, ácidos grasos, oligosacáridos, vitaminas y minerales (29).

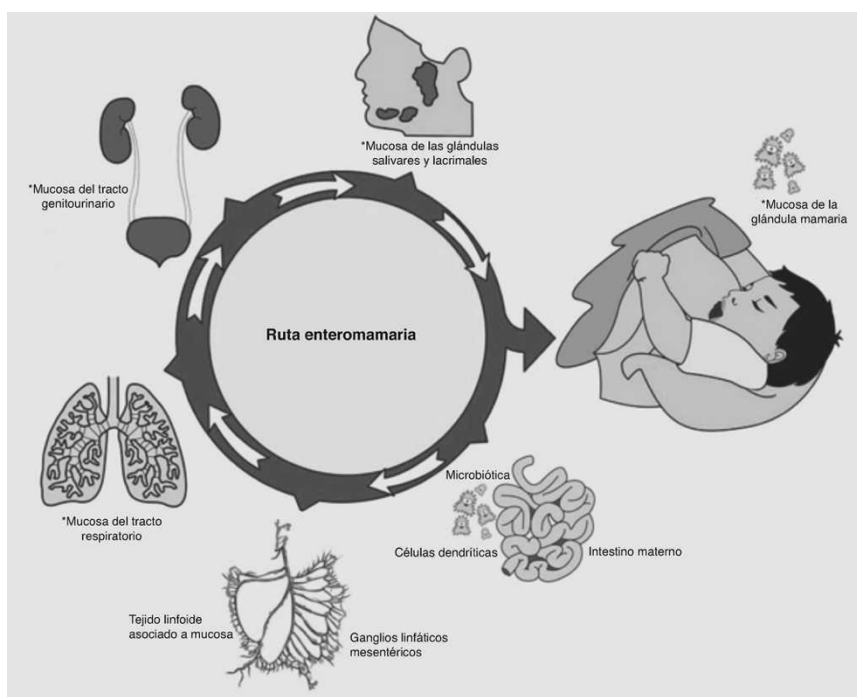
Dentro de la fracción proteica de la LM cabe destacar por su efecto bioactivo las proteínas del suero fundamentalmente caseína (40%) y lisozima, lactoalbúmina y lactoferrina, no solo por la liberación de péptidos con actividad biológica sino por otros efectos generales como la inmunoestimulación directa. La lactoferrina, además de favorecer la absorción del hierro, tiene actividad antimicrobiana, antiinflamatoria, inmunomoduladora y anticarcinogénica (30). Además, algunos péptidos bioactivos que se liberan durante la digestión enzimática actúan como vasorreguladores, factores de crecimiento, inductores hormonales y neurotransmisores (31).

Otro de los componentes fundamentales de la LM son algunos oligosacáridos, que se consideran probióticos naturales y pueden promover activamente el crecimiento de especies microbianas específicas, como las bifidobacterias en la microbiota intestinal del lactante (32).

Además, la LM tiene una microbiota propia formada por *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* y *Bifidobacterium* que, por medio de la lactancia, colonizan el intestino neonatal (teoría de la contaminación vs teoría de migración activa) pudiendo aportar múltiples beneficios. Cabe por lo tanto destacar el importante valor inmunológico de la LM debido a su elevado número de componentes inmunoprotectores contando los anticuerpos específicos frente a diversos gérmenes con un papel esencial en el sistema inmune del recién nacido destacando así los anticuerpos IgG, IgM y fundamentalmente IgA, que constituyen el 90% de todos los anticuerpos de la leche materna. De esta forma, la LM representa un mecanismo de potencial inmunidad pasiva a través del paso de anticuerpos específicos de una madre infectada por el SARS-CoV-2 a su hijo (33).

La composición de la leche es dinámica ya que es dependiente del tiempo de lactancia materna, del momento del día que se establezca y del estado nutricional materno, por eso, la salud de la madre es decisiva e influye directamente en el estado nutricional del lactante. Por todo ello, se recomienda que la dieta de la madre sea una dieta equilibrada y variada, con el objetivo de garantizar el aporte nutricional suficiente de nutrientes tanto de la madre como de su hijo.

Además, es importante destacar la microbiota intestinal como determinante de la inmunidad humana, jugando un papel a nivel nutritivo y metabólico desde las primeras etapas de la vida, viéndose potenciada por la LM, presentando una población microbiológica más estable y uniforme aquellos lactantes que recibieron LM exclusiva (34). Esta microbiota se ve influida además por otros factores como la vía del parto (vaginal vs cesárea). De esta forma, en la microbiota de los neonatos nacidos por vía vaginal predominan *Prevotella spp.* y *Lactobacillus*, que pueden ejercer una influencia en la maduración del sistema inmunitario del neonato mientras que en los neonatos nacidos por cesárea predomina *Corynebacterium*, *Staphylococcus* y *Propionibacterium spp.* cuyo papel inmunitario pierde relevancia (35).



**Figura 4: Ruta enteromamaria (teoría de la migración activa)**

Fuente: Lina Osorio, Rev. de pediatría, 2015 (36)

Además de todos los beneficios que la lactancia aporta a madre e hijo, también es importante recordar el papel económico que puede desempeñar en las familias, disminuyendo los costes generales y contribuyendo a la sostenibilidad medioambiental.

Por todo ello, en la situación actual, los beneficios de la LM cobran aún un papel más importante, considerando la posibilidad del paso de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 a través de la LM, pudiendo proporcionar al recién nacido una inmunización pasiva. No obstante, para ello, se deben asegurar adecuadas medidas de protección para el recién nacido en las que se debe insistir, tales como la utilización de mascarilla por la madre, la correcta higienización de manos y de objetos accesorios de la lactancia para mantener una lactancia materna directa. Sin embargo, existen situaciones que pueden impedirlo, pudiendo proponerse en estos casos la extracción de la propia leche (siguiendo las medidas de higienización adecuadas en el manejo del extractor) o en casos concretos se puede recurrir al banco de leche utilizando la leche extraída por otra madre que actúa como donante. Además, existen otras formas de alimentación

como la utilización de fórmulas lácteas artificiales a través de biberón pero que no poseen los beneficios intrínsecos de la lactancia materna aportando además algunos perjuicios tales como el aumento del riesgo de caries, desarrollo de alteraciones en la cavidad oral como deglución atípica, respiración bucal (que puede llevar a una ventilación inadecuada y a un mayor riesgo de infecciones respiratorias), disfunción masticatoria y dificultades en la fonación (37).

Durante el proceso de la lactancia, es frecuente que surjan dificultades y que existan factores externos desmotivadores para la madre como el cansancio, el dolor mamario (por grietas, infecciones locales...), problemas en la succión y la situación laboral sumándose en la actualidad el miedo y la incertidumbre ante la posibilidad de contagio al recién nacido de la COVID-19. Por esto, es crucial que la madre tenga una buena red de apoyo familiar, social y sanitaria para que se puedan manejar estas dificultades de la mejor forma posible y continuar con la lactancia materna y los beneficios que esta aporta.

En el contexto de una madre infectada por el SARS-CoV-2 que desee amamantar a su hijo, las dos principales cuestiones que se enfrentan en los diversos estudios y que hay que valorar son las características clínicas de la madre y el neonato así como los beneficios del contacto entre ambos y el mantener la lactancia materna siendo el principal riesgo, la posible transmisión del virus de la madre al hijo.

Por ello, la pandemia ha obligado a una reevaluación de los cuidados perinatales. Las unidades neonatales han sufrido cambios como la implementación de zonas reservadas a casos de sospecha o confirmados de infección COVID-19 que no puedan permanecer con su madre, los regímenes de visitas, etc. Actualmente, el aislamiento de los neonatos nacidos de madres infectadas o con sospecha de infección, o si se deben implementar medidas de protección, tales como barreras físicas, distanciamiento, mascarilla e higienización continúan siendo un tema controvertido (38).

Todas estas decisiones tienen que ser valoradas siempre de una forma conjunta, y teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios en cada caso, reforzando la importancia de la LM y todos los beneficios adjuntos a la práctica tanto para la madre como para el niño. Además, es de extrema importancia mantener la promoción de la lactancia materna que aporta una multitud de beneficios además de ser la forma de alimentación más simple, barata y accesible de alimentación de los recién nacidos.

El objetivo de este trabajo fue hacer una revisión sistemática de los actuales estudios con respecto al manejo de la LM ante una madre con COVID-19, evaluando las diferentes estrategias que pueden ser empleadas en estos casos así como analizar la posibilidad de transmisión de la infección madre-hijo y del posible paso de anticuerpos protectores a través de la LM. No obstante, al tratarse de una infección de aparición reciente, aún no existen consensos absolutos en relación a este tema y continúan siendo desconocidos algunos datos y características sobre este virus. Además, la información sobre la posible transmisión vertical de la infección de la madre al hijo y/o a través de su leche es todavía limitada y controvertida.

La COVID-19 ha supuesto un impacto muy importante en las actuaciones médicas. Las opiniones y los estudios se dividen, habiendo incluso en los momentos iniciales recomendaciones contradictorias con respecto a las actuaciones entre madre y recién nacido.

Por tanto, la mejor opción tanto para la madre como para el neonato será el resultado de una reflexión ponderada, basada en la evidencia científica disponible, teniendo siempre en

cuenta el deseo de la madre y el contexto familiar y cultural sin olvidar que el objetivo principal siempre será optimizar y priorizar la salud de la madre y el recién nacido.

P: niños alimentados con LM durante la infección COVID-19 de sus madres

I: evaluar beneficios y riesgos frente a niños no alimentados con LM

Co: niños no alimentados con LM durante infección COVID-19 de sus madres

R: incidencia de contagio para infección COVID-19, protección adquirida mediante anticuerpos maternos

## 2. OBJETIVOS

### Objetivo principal:

El objetivo principal de esta revisión sistemática ha sido analizar la evidencia disponible sobre los riesgos y los beneficios de mantener la LM en casos de infección materna por el SARS-CoV-2.

### Objetivos secundarios:

- Identificar los riesgos de la LM durante la infección COVID-19, fundamentalmente, la posibilidad de transmisión por la leche de una madre infectada, frente a todos los beneficios inmunológicos, psicológicos y nutricionales de mantenerla.
- Analizar la posibilidad de un beneficio añadido de la alimentación con LM durante la infección COVID-19, el paso de anticuerpos a través de la LM.
- Analizar diferentes alternativas nutricionales que se pueden emplear para mantener la alimentación en estos recién nacidos.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura disponible sobre el manejo de la LM en casos de infección materna por SARS-CoV-2, analizando además el posible riesgo de transmisión de la infección al recién nacido en el caso de que ésta se mantenga así como del posible paso de anticuerpos frente al virus a través de la LM. Se ha hecho una revisión rigurosa, con el objetivo de permitir el análisis de diferentes artículos para llegar a una serie de conclusiones a través de la evidencia actual.

Para la búsqueda bibliográfica se han consultado revistas científicas indexadas y literatura gris y se han consultado las bases de datos: *Embase* y *Medline* y los buscadores bibliográficos *Pubmed* y *Google académico*.

La búsqueda parte de una pregunta clínicamente contestable en formato PICO y, a partir de ella, se diseñaron las diferentes estrategias de búsqueda

Los criterios de inclusión aplicados, han sido artículos escritos en inglés y castellano. El intervalo de tiempo para la inclusión de estos artículos ha sido acotado desde el inicio de la pandemia (2019) hasta marzo de 2021. Se han incluido artículos con posibilidad de acceso al texto completo, reflejando la población de mujeres embarazadas o tras el parto, con infección confirmada por SARS-CoV-2 mediante test diagnósticos correctamente validados así como aquellos cuya población diana se trataba de neonatos y/o lactantes alimentados con lactancia materna, y aquellos que relacionaban la COVID-19 con la LM y sus riesgos y beneficios inmunológicos.

Los criterios de exclusión que se han seleccionado para la elección de los estudios han sido definidos de acuerdo a los objetivos de esta revisión sistemática. Así, se han excluido aquellos estudios en los que el grupo definido no eran humanos, así como aquellos artículos que incluían un único caso revisado, los que no se trataban de investigaciones originales y los artículos de opinión de expertos con nivel de calidad insuficiente. Además, se han descartado aquellos que no registraban eventos de interés para los objetivos finales de esta revisión y en los que los casos de infección por SARS-CoV-2 no fueron confirmados por RT-PCR ni ninguna otra prueba diagnóstica validada, sino que se trataba únicamente de una sospecha clínica. Se han excluido además artículos que relacionan únicamente la lactancia materna con otros coronavirus circulantes.

Tras la selección de los artículos se realizó la recogida de datos fundamentales tales como la fecha de publicación, base de datos y revista dónde ha sido publicado, autores, objetivo del estudio, tipo de estudio, muestra, descripción breve, resultados principales del estudio así como la calidad metodológica que incluya la posible presencia de sesgos.

La búsqueda se llevó a cabo entre los días 15 de febrero a 1 de abril de 2021.

Se utilizaron las combinaciones de las siguientes palabras clave para la búsqueda: lactancia, leche humana, breastfeeding, SARS-CoV2, COVID19, coronavirus, trasmisión, anticuerpos y entre ellas, se estableció relación mediante los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Para evaluar la calidad metodológica de los artículos se ha utilizado de manera independiente la herramienta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Esta herramienta establece las recomendaciones basándose en la calidad de la evidencia pero también en los valores y preferencias de pacientes y profesionales y en el consumo de recursos o costes. Según las variables anteriores se establece una clasificación del nivel de calidad de la evidencia con 4 categorías: alta, moderada, baja y muy baja.

Debido a los escasos estudios llevados a cabo hasta el momento, existen multitud de factores que disminuyen la calidad de la evidencia tales como las limitaciones en el diseño y ejecución del estudio, la incertidumbre de que la evidencia sea directa, la imprecisión y el sesgo de publicación (39).

En esta revisión, la mayoría de los estudios incluidos son revisiones sistemáticas, sin embargo también se han incluido ensayos clínicos aleatorizados, estudio observacionales y estudios de cohortes. En general, parte de los estudios se han clasificado de calidad baja y moderada por la herramienta GRADE. Esto se debe a que la enfermedad por el SARS-CoV-2 es de reciente aparición y aún no se han llevado a cabo otros estudios de mayor calidad de evidencia científica.

## 4. RESULTADOS

Tras la realización de la búsqueda inicial en las distintas bases de datos y buscadores, se encontraron un total de 667 artículos (326 en Pubmed, 95 en Google Académico, 124 en Embase y 87 en Medline). Tras descartar inicialmente aquellos en los que el idioma no era el inglés o el castellano, se han excluido aquellos estudios cuya población no se basaba en neonatos y madres infectadas por el SARS-CoV-2 y que, tras un análisis del título y/o resumen, no presentaban datos de interés. El número de artículos finales se ha reducido a 14. De los 14 artículos elegidos, 64% son revisiones sistemáticas, mientras que los restantes son estudios de cohortes prospectivos, observacionales prospectivos y retrospectivos y ensayos clínicos no aleatorizados.

La mayoría de los estudios son de nacionalidad americana (42,85%) y de nacionalidad española (28,57%) siendo el resto estudios multicéntricos. Cabe destacar el artículo realizado por *Rollins et al.* por tratarse de un estudio en países en vías de desarrollo (Asia y Latinoamérica) con una peculiaridad en el abordaje del tema de estudio.

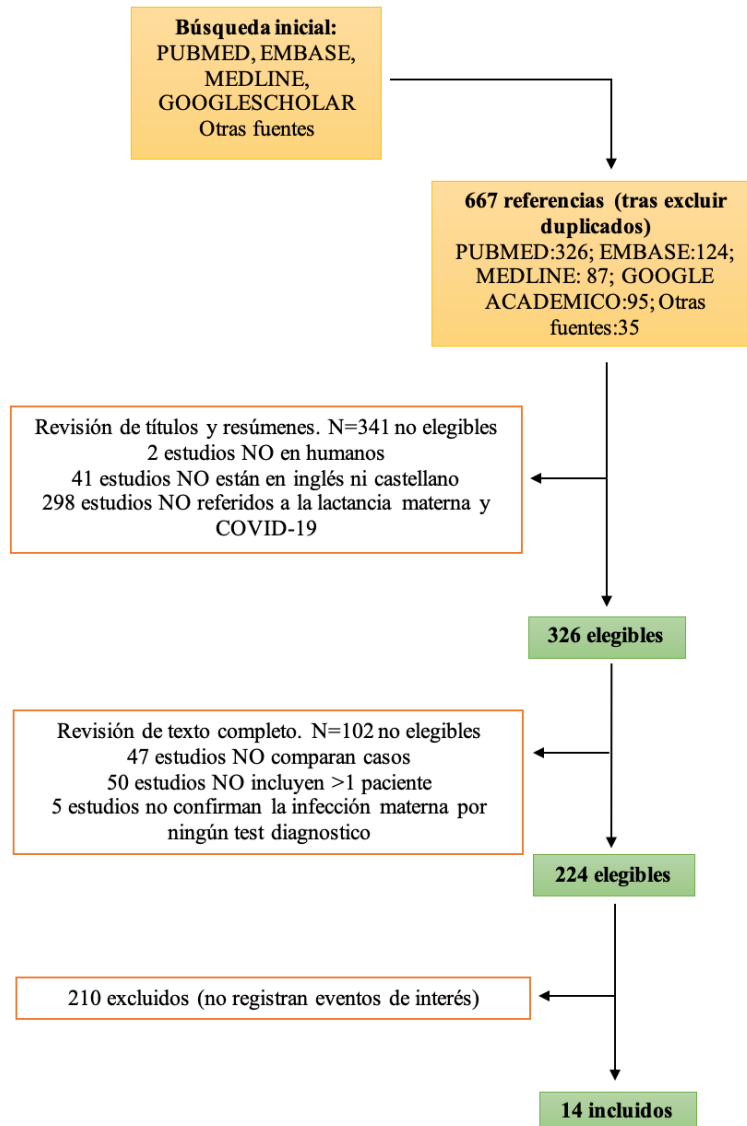


Figura 5: Diagrama de flujo que expresa la selección de los artículos según el modelo PRISMA  
Fuente: Elaboración propia

Los resultados principales se enumeran en tablas que se agrupan en función de los objetivos establecidos para el trabajo para responder a las cuestiones planteadas como objetivo de estudio (PICO).

Así, se presentan los resultados de los artículos revisados en 3 tablas distintas según dichos objetivos. De esta forma, se han agrupado los resultados de los artículos incluidos según las cuestiones a las que se quiere dar respuesta para exponer los resultados de una manera más objetiva, clara y unificada.

#### 4.1. RECOMENDACIONES DE LA LACTANCIA EN MADRES INFECTADAS POR EL SARS-COV-2

Autor, Revista, Fecha, Tipo de estudio	Recomendaciones
Genoni et al. American Journal of Perinatology 08/09/2020 RS	En el contexto de una madre infectada/sospecha de SARS-CoV-2: - Todas las guías, excepto la china, recomiendan la LM, según condiciones clínicas y deseo materno. - Todas las guías excepto la china y la americana (que recomiendan la separación de madre e hijo) recomiendan el alojamiento conjunto según las condiciones clínicas de ambos. - En los casos de AC y lactancia, todas las guías recomiendan medidas de protección (distanciamiento, higienización frecuente de superficies y de la mama, distanciamiento o barreras físicas, lavado de manos, uso de sacaleches).
Lubbe et al. International Breastfeeding Journal 14/09/2020 RS	- Los beneficios de la lactancia y del contacto piel con piel (cumpliendo medidas de protección) superan los posibles riesgos de transmisión de la infección. - Si las madres no están en condición clínica para administrar la LM, deben extraer la leche (cumpliendo medidas de protección) para que sea administrada por otro cuidador.
Abdollahpour et al. The journal of maternal-fetal & neonatal 14/05/2020 RS	- Los RN hijos de madres con COVID-19 deben ser separados de sus madres durante al menos 14 días, pero se debe animar a las madres a que extraigan la leche (con condiciones de higiene) para que sea administrada por otro cuidador. - Hay que valorar siempre los riesgos vs beneficios de la LM en casos de sospecha de infección materna, pero, en los casos en que se decida mantener, la madre debe alimentar a su hijo con medidas de higiene: mascarilla, lavado de manos y del pecho.
Javier Fernández et al. Rev Esp Salud Pública 27/05/2020 RS	El RN debe ser alimentado con LM, siempre que el estado de la madre y del hijo lo permitan y siguiendo las normas de higiene. En los casos en que no sea posible, se debe realizar la extracción de su leche o recurrir a los bancos de leche. Sin embargo: - Hay estudios que sugieren que cuando la madre está infectada es necesario aislarla 14-21 días del RN, alimentándolo con LM extraída. - Hay algunos autores que desaconsejan alimentar a los RN de madres con tratamientos antivirales.
DiLorenzo et al. Wiley 03/03/2021 RS	En caso de infección materna por SARS-CoV-2 se recomienda seguir con la LM, pero con medidas de protección, siempre que las condiciones clínicas de madre e hijo lo permitan, pues los beneficios de estas prácticas superan el riesgo de transmisión vertical. Siempre que no sea posible la LM directa por la condición clínica materna, se recomienda la extracción de la LM. Una minoría de los artículos analizados recomiendan la separación de la madre y del hijo y la alimentación con leche de fórmula/banco de leche.

Sánchez Luna et. al Sociedad de Neonatología Española 01/02/2021 Estudio de cohortes prospectivo	No es necesario interrumpir la LM en los casos de infección materna por SARS-CoV-2.
---	---

**Tabla III: Resultados de las recomendaciones principales del manejo de la lactancia en madres con COVID-19 entre los artículos analizados**

*RS: Revisión sistemática*

## 4.2. TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIRUS A TRAVÉS DE LA LACTANCIA

Autor, Revista, Fecha, Tipo de estudio	Muestra	Resultados Principales	Resultados Secundarios
Chambers et al. JAMA 19/08/2020 Ensayo clínico no aleatorizado	64 muestras de LM de 18 mujeres infectadas con SARS-CoV-2	En una única muestra de LM se ha detectado el RNA del virus, no replicante y las siguientes muestras fueron negativas.	Se añadió SARS-CoV-2 en 2 muestras de LM con posteriores pasteurización Holder, siendo las muestras negativas para el virus.
Marín Gabriel et al. Breastfeeding Medicine 06/08/2020 Estudio Observacional Prospectivo	7 muestras de calostro de embarazadas infectadas en el momento del parto	No se ha detectado SARS-CoV-2 en ninguna muestra.	- 6 de las 7 embarazadas fueron sintomáticas. - RN fueron negativos.
Centeno et al. Annals of the New York Academy of Sciences 28/08/2020 RS	77 niños (<2 años) amamantados por sus madres con COVID-19 - 68 muestras de LM de madres con COVID-19	- 19/77 niños fueron positivos para el SARS-CoV-2. - 9/68 de muestras de LM fueron positivas para el SARS-CoV-2.	- 19 niños: 10 LM exclusiva, 5 alimentación mixta, 2 fórmula, 2 desconocida. - Lactantes expuestos a LM positiva para el virus, 4 fueron positivos y 2 negativos. - 1 de los RN infectados presentó AC antiSARS- CoV 2.
Lackey et al. Wiley - Maternal & Child Nutrition 05/05/2020 RS	48 muestras de leche de mujeres positivas para SARS-CoV-2 durante el tercer trimestre o LM	- 1/48 muestras de LM de una madre infectada fue positiva (estudio no publicado).	
Pereira et al. International Breastfeeding Journal 08/08/2020 Estudio Observacional Retrospectivo	22 RN hijos de madres infectadas por el SARS-CoV-2 en el final del embarazo, que recibieron LM con adecuadas medidas de higiene	22 RN negativo en las primeras 2h de vida, se hizo un seguimiento de aproximadamente 2 meses de LM, siguiendo asintomáticos.	

Hand et al. Journal of Perinatology 13/07/2020 RS		- En 7 estudios no se han detectado el virus por qRT-PCR en la leche de madres infectadas. - 3 casos (3 de 6 mujeres infectadas) publicados donde se ha encontrado SARS-CoV-2 en LM, posteriormente testado con resultado negativo. Solo 1 lactante fue positivo, con mecanismo de transmisión no aclarado. - Algunos estudios sugieren que la transmisión perinatal puede ocurrir pero es muy poco frecuente.	
Lubbe et al. International Breastfeeding Journal 14/09/2020 RS		No se ha detectado el virus en la LM.	
Abdollahpour et al. The journal of maternal-fetal & neonatal 14/05/2020 RS	6 muestras de LM de madres infectadas con SARS-CoV-2	Todas las muestras fueron negativas para el SARS-CoV-2.	
Javier Fernández et al. Rev Esp Salud Pública 27/05/2020 RS		No se ha detectado el virus en la LM.	
DiLorenzo et al. Wiley 03/03//2021 RS		La transmisión a través de la LM es poco probable.	
Pace et al. American Society for microbiology 09/02/2021 Estudio de Cohortes Prospectivo	37 muestras de LM y de la piel de la mama en 18 madres con diagnóstico de infección reciente (<8 días)	- No se ha detectado ARN del SARS-CoV-2 en ninguna de las muestras de LM. - 1 muestra positiva de ARN viral en hisopo de piel de la mama antes del lavado del pecho.	- 15/18 madres sintomáticas. - Test negativo tras lavado cutáneo.
Sánchez Luna et. al Sociedad de Neonatología Española 01/02/2021 Estudio de Cohortes Prospectivo	385 RN hijos de madres infectadas que recibían LM con medidas de higiene	- 1ª RT-PCR (al nacimiento): 14/385 de los RN positivos para el SARS-CoV-2. - 2ª RT-PCR (24-48h después del nacimiento): 4/14 siguieron siendo positivos.	Todos los RN que fueron positivos para el SARS-CoV-2 resultaron asintomáticos.

**Tabla IV: Resultados de la evidencia actual sobre la transmisión del SARS-CoV-2 a través de la lactancia según los artículos analizados**

Se consideran mujeres infectadas en las que la RT-PCR para el SARS-CoV-2 fue positiva; RN - recién-nacido.

### 4.3. PASO DE ANTICUERPOS CONTRA EL SARS-COV-2 A TRAVÉS DE LA LM

Autor, Revista, Fecha, Tipo de estudio	Muestra	Resultados Principales	Resultados Secundarios
Centeno et al. Annals of the New York Academy of Sciences 28/08/2020 RS	- 15 muestras de LM de mujeres que ya estuvieron infectadas - 9 muestras de LM positivas para el SARS-CoV-2	- 12/15 muestras tenían IgA específica para el SARS-CoV-2. - 1/9 ha presentado AC IgG específicos para el SARS-CoV-2.	
Lackey et al. Wiley - Maternal & Child Nutrition 05/05/2020 RS	48 muestras de leche de mujeres positivas para el SARS-CoV-2 durante el tercer trimestre del embarazo o durante la LM	- 2/48 muestras de LM (de la misma mujer) IgG positivo.	
Hand et al. Journal of Perinatology 13/07/2020 RS		- 1 estudio indica la existencia de AC IgA anti SARS-CoV-2 encontrados en la LM de madres previamente infectadas - 1 caso de una mujer infectada en el 2º trimestre, 130 días posteriores tenía en su muestra de leche PCR negativa pero AC positivos - 1 caso de una madre y su hijo de 13 meses (ambos infectados): muestra de LM negativa para SARS-CoV-2 y AC positivos.	
Javier Fernández et al. Rev Esp Salud Pública 27/05/2020 RS		De los estudios revisados se han detectado AC en muestras de LM de madres infectadas.	
Pace et al. American Society for microbiology 09/02/2021 Estudio de Cohortes Prospectivo	37 muestras de LM en 18 madres con diagnóstico de infección reciente (<8 días)	- 76% de las muestras tenían IgA específica para el SARS-CoV-2. - 80% tenían IgG específica para el SARS-CoV-2.	- 62% de las muestras fueron capaces de neutralizar la infectividad del SARS-CoV-2 in vitro.

Tabla V: Resultados de la evidencia actual sobre paso de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 a través de la LM según los artículos analizados

Uno de los artículos incluidos, que no está presentado en las tablas anteriores, es una revisión sistemática de 40 estudios de origen multicéntrico (Suiza, Pakistán, India, EUA, Inglaterra, Francia, Brasil), publicado por *Nigel Rollins et al.* y tuvo como objetivo comparar el riesgo de exposición al virus y la estimación de la mortalidad neonatal en casos de madres infectadas donde se mantuvo el contacto estrecho y la lactancia materna (con medidas de protección) con casos en los que se ha optado por la separación de madre e hijo. Para ello se ha hecho un seguimiento en los primeros 12 meses postparto y se ha concluido que la mortalidad entre los recién nacidos y lactantes sometidos a la separación y por tanto a alimentación con fórmula artificial sería aproximadamente 67 veces mayor que la mortalidad infantil por la COVID-19.

Es importante referir que este artículo fue publicado recientemente (febrero de 2021) y que los casos analizados pertenecían fundamentalmente a países asiáticos y de latinoamérica considerados en casi su totalidad países en vías de desarrollo que en el momento actual sufren graves desventajas estructurales en relación con la nutrición, salud, educación y alfabetización de la población, debido fundamentalmente a la vulnerabilidad de su economía.

Además, las muertes neonatales por COVID-19 son mayoritariamente en prematuros y en casos de madre con enfermedad severa que obliga a la separación. Así, el hecho de que las conclusiones del estudio se hayan basado en resultados obtenidos de casos fundamentalmente de países en vías de desarrollo constituye un sesgo de esta publicación, teniendo en cuenta que debido a lo descrito anteriormente, son países que ya presentan una mortalidad infantil superior en comparación con los países desarrollados.

Además, esta publicación presenta otros sesgos ya que se desconoce la tasa de transmisión del SARS-CoV-2 por contacto estrecho de una madre infectada asintomática a su hijo así como las tasas reales de mortalidad entre los lactantes asociadas a la COVID-19 en estos países.

No obstante, este artículo realiza una amplia revisión de las evidencias encontradas hasta la fecha de su publicación en relación con la LM y el SARS-CoV-2 determinando que hay una mayor tasa de transmisión en casos sintomáticos que en los asintomáticos, que el ARN del SARS-CoV-2 se ha identificado de forma intermitente en la LM, pero sin evidencia de virus competente para su transmisión habiendo encontrado anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la LM.

## 5. DISCUSIÓN

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, identificado por primera vez en 2019, debido a su repercusión sanitaria y económica a nivel mundial ha motivado un gran número de investigaciones para entender su fisiopatología y sus mecanismos de transmisión para mejorar así el manejo de la enfermedad y evitar posibles contagios. A pesar de ello, aún quedan cuestiones por determinar completamente sobre todo con respecto a los mecanismos de transmisión y al tratamiento de dicha enfermedad. Si bien se ha determinado que la transmisión a través de secreciones respiratorias es la forma más frecuente de transmisión del virus, se cuestiona todavía la posibilidad de transmisión vertical a través de la LM.

El objetivo principal de esta revisión sistemática fue analizar los riesgos y beneficios de la lactancia materna en madres infectadas por el virus SARS-CoV-2, revisando publicaciones que analizan el paso del virus a la LM y la posibilidad de infección por esta vía, así como estudios que demuestran el paso de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 a través de la leche y la posible protección del recién nacido frente a esta infección así como estudios que evalúan la frecuencia de las distintas estrategias empleadas para la alimentación de los recién nacidos en estos casos.

En total, se han identificado 14 artículos que contestaban a uno o más de los objetivos referidos anteriormente, formulados en la pregunta PICO.

De los 14 artículos, 9 son revisiones sistemáticas (40,41,42,43,44,45,46,47,48), siendo los otros 5 respectivamente un estudio no aleatorizado (49), un estudio observacional prospectivo (50), uno retrospectivo (51) y dos estudios de cohortes prospectivos (52, 53). Todos los estudios son de publicación reciente, siendo la mayoría del año 2020 y 4 del año 2021(42, 48, 52, 53).

En conjunto, los estudios abarcan 186 muestras de LM, 7 muestras de calostro y 37 muestras de la piel de la mama. Todas estas muestras han sido proporcionadas por un total de 113 madres infectadas con el SARS-CoV-2 y 484 hijos de estas madres que se han testado para el virus y sobre los que se ha realizado un seguimiento clínico de los síntomas.

En la mayoría de los estudios donde se han analizado muestras de leche humana en madres con COVID-19, no se ha detectado por RT-PCR del virus en la LM. Incluso, en el estudio de *Pereira et. al* se ha hecho una RT-PCR en las primeras 2 horas de vida a hijos de madres infectadas que optaron por la LM y además de que todos los RN fueron negativos, se ha hecho también un seguimiento de 2 meses que siguieron asintomáticos durante este tiempo. En el estudio de *Angel et al.* tampoco se ha detectado RNA viral en las muestras de calostro de embarazadas infectadas, aunque 6 de ellas fueron sintomáticas. *Centeno et al.* detectaron RNA del SARS-CoV-2 en 9 de 68 muestras de LM de madres infectadas y obtuvieron en 19 de los 77 lactantes alimentados con LM una RT-PCR positiva. Otro hallazgo significativo en este mismo estudio fue la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en el suero de uno de los recién nacidos infectados.

*Lackey et al.* también reporta 1 caso de una muestra de LM positiva para el virus de 48 muestras de mujeres infectadas. Sin embargo, en estos estudios no está clara la información sobre el procedimiento de recogida de las muestras (medidas de asepsia durante su recogida) ni tampoco sobre las prácticas de alimentación de los lactantes (LM exclusiva, mixta o mediante

fórmula artificial). Por lo tanto, es posible que la presencia del SARS-CoV-2 en la leche humana se deba a la contaminación externa, en vez de que la leche represente una fuente endógena del virus. Así, esto puede convertirse en un sesgo relevante en algunos estudios, ya que de todos ellos, sólo *Pace et al.* informó de la limpieza de la mama antes de la recogida de muestras. En este estudio sólo 1 de las 37 muestras de la piel de la mama de madres con infección reciente (<8 días), fue positiva para el SARS-CoV-2 y además, cuando se volvió a repetir el test tras el lavado de la mama, la muestra fue negativa. Este hallazgo apoya y refuerza la importancia de las medidas de higiene en estos casos, y cómo estas medidas podrían prevenir posibles contagios a través de la LM.

No obstante, algunos datos limitados y débiles sugieren que el SARS-CoV-2 puede estar presente en la leche humana, pero la relevancia de este hecho en la transmisión del virus al lactante aún no está claramente definida. Además, estos datos disponibles dejan muchas preguntas sin responder con respecto al papel de la LM en la transmisión vertical del coronavirus. Es importante destacar, que existe una posible razón por la que los resultados de la RT-PCR de las muestras de leche analizadas fueron negativos y es que los métodos utilizados no estaban diseñados ni validados para el análisis de la leche humana. Además, aparte de las afirmaciones generales sobre el momento de la recogida y las breves descripciones de los ensayos de RT-PCR utilizados para los hisopos nasales y faríngeos, ninguno de los estudios realizados hasta la fecha ha descrito los métodos de recogida o cómo se manipuló y almacenó la leche de manera detallada siendo esta información fundamental para evaluar si los resultados negativos descritos en estos estudios podrían deberse a métodos inadecuados. Otra posibilidad es que la presencia del virus en la LM sea escasa, y que por ello no se detecte de manera general en las muestras analizadas. Por ejemplo, en el estudio de *Chambers et al.*, 1 de las 64 muestras de LM, ha sido positiva para el virus, sin embargo el RNA del virus no era replicante. Además, esa misma muestra fue negativa en los siguientes tests realizados.

En la revisión de *Hand et al.*, aunque en 7 de los estudios revisados no se ha detectado RNA viral en las muestras de LM, otros sugieren que la transmisión a través de LM puede ocurrir pero es poco frecuente. Se incluyó además un estudio donde 3 de 6 muestras de LM fueron positivas para el SARS-CoV-2 en la primera prueba, mientras que las siguientes fueron negativas. Esto sugiere una vez más, que la posibilidad de una carga viral muy baja en la leche también pueda conducir a un incremento de falsos negativos.

Hasta ahora se sabe que la diseminación del SARS-CoV-2 en las muestras respiratorias varía según el inicio de los síntomas y la severidad de los mismos (17), lo que indica que el momento de la recogida de muestras también desempeña un papel importante en la detección del virus.

*Sánchez Luna et al.* llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo en el que hicieron una RT-PCR al nacimiento a 385 RN hijos de madres infectadas que administraron LM con medidas de higiene. De los 385, 14 fueron positivos para el SARS-CoV-2 en la primera RT-PCR, y 4 siguieron siendo positivos en la segunda RT-PCR que se hizo entre las 24 y las 48 horas de vida. Todos los RN positivos fueron asintomáticos.

En el estudio de *Chambers et al.* se han contaminado de forma artificial 2 muestras de LM con el SARS-CoV-2 que se han sometido a pasteurización Holder posteriormente, y se ha verificado que después de la pasteurización las muestras se habían negativizado. Este hallazgo

podría ser una posible solución para las madres que poseen RNA viral detectable en su leche pero querrían mantener la LM, extrayendo su leche de forma manual con posterior pasteurización y administrándola así al recién nacido.

Actualmente es conocido, que la ACE2 es uno de los receptores utilizados por el SARS-CoV-2 para entrar en las células del huésped (13). ACE2 se expresa en diferentes tejidos, incluyendo la cavidad oral y el tejido mamario (54). Así, si las células epiteliales mamarias expresan este receptor, podría existir virus viable en la LM. En este caso, la introducción de la leche humana que contiene el virus podría representar un mecanismo de entrada para la infección por SARS-CoV-2 para los recién nacidos. No obstante, son necesarios estudios que demuestren esta posibilidad.

Por todo lo dicho anteriormente, no se puede descartar la posibilidad de la presencia del SARS-CoV-2 en la leche humana ni el posible contagio a través de la LM. Sin embargo, con la evidencia disponible hasta este momento, esta forma de transmisión parece poco probable, como afirman *Hand et al.* y *DiLorenzo et al.*

Se han incluido en este trabajo 5 estudios que han investigado los anticuerpos en la leche específicos del SARS-CoV-2, siendo 4 revisiones sistemáticas y 1 un estudio de cohortes prospectivo. En todos estos estudios se han identificado anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en, por lo menos, 1 de las muestras de LM de mujeres infectadas. *Centeno et al.* identificaron IgA específicas para el SARS-CoV-2 en 12 de 15 muestras de madres previamente infectadas e IgG específicas para el SARS-CoV-2 en 1 de 9 muestras de LM que contenían RNA del virus. *Lackey et. al* también refieren que se ha detectado IgG en 2 muestras de LM de una misma mujer con COVID-19. Estas observaciones se ven reforzadas por los hallazgos de *Hand et al.* que informaron que en 2 mujeres previamente infectadas por el SARS-CoV-2 donde su muestra de LM era negativa para el virus, se identificaron anticuerpos contra él, y *Fernández et al.* que revisaron varios estudios donde también se detectaron anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la LM de madres infectadas.

*Lackey et. al* destacaron la presencia tanto de anticuerpos IgG como IgM contra el SARS-CoV-2 en el suero de un lactante a las 2 horas de vida, a pesar de que las pruebas de RT-PCR de los hisopos nasofaríngeos habían sido múltiples y negativas durante los primeros días de vida. La presencia de anticuerpos circulantes en una etapa tan temprana de la vida podría indicar la transferencia de anticuerpos específicos del SARS-CoV-2 de la madre al lactante durante la gestación. Sin embargo, cabe destacar que los anticuerpos IgM presentes en el suero de los lactantes negativos al SARS-CoV-2 no es probable que se hayan originado en la madre durante la gestación, ya que las IgM no pueden atravesar la barrera placentaria. Una vez más, en este caso, no se ha informado sobre los métodos de lactancia por eso resulta difícil interpretar este hallazgo.

El único estudio de cohortes prospectivo incluido en esta revisión y que ha analizado la presencia de anticuerpos en la leche humana fue realizado por *Pace et al.* donde se testaron 37 muestras de 18 mujeres con infección reciente por SARS-CoV-2. De estas muestras, un 76% tenían IgA y un 80% tenían IgG específica para el SARS-CoV-2. Además de esto, el 62% de las muestras fueron capaces de neutralizar la infectividad del SARS-CoV-2 in vitro. Otro hecho referido en este mismo estudio fue que la mastitis subclínica se ha asociado a una mayor carga viral en la LM, hallazgo que podría ser interesante estudiar más a fondo por su importancia clínica.

Aunque se limita a 5 estudios, estos hallazgos, combinados con una gran cantidad de literatura que documenta anticuerpos específicos en la leche humana, indican que puede haber un efecto protector de la lactancia materna cuando la madre es COVID-19 positiva. No obstante, la investigación adicional de este hallazgo es un paso crítico para comprender cómo la lactancia materna y/o el consumo del complejo entorno de la leche humana influyen en la respuesta inmunitaria del lactante y en las manifestaciones clínicas de la infección por el SARS-CoV-2 en recién nacidos.

Aunque los métodos utilizados para analizar esta leche no se describieron completamente, estas observaciones podrían tener repercusiones en el manejo clínico de los hijos nacidos de mujeres diagnosticadas con COVID-19 durante el embarazo y/o la lactancia.

A partir de los limitados datos sobre el SARS-CoV-2, parece que la presencia de anticuerpos en la leche podría estar influida por el momento de la infección, ya que sólo se detectaron anticuerpos contra este virus en la leche producida por mujeres que se infectaron en una fase tardía del embarazo. Sería interesante implementar más estudios en mujeres embarazadas infectadas y analizar su leche, de cara a clarificar y poder llegar a conclusiones más concretas sobre este tema. Todos los informes sobre los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 presentes en la leche humana que se han incluido en este trabajo, se han originado en Estados Unidos y en España.

Esta evidencia es limitada, por eso se necesitan estudios de otras poblaciones representativas a nivel mundial para sacar conclusiones definitivas sobre la posible presencia y/o papel del SARS-CoV-2 y de los anticuerpos en la leche humana. Esta información es importante en el análisis riesgo/beneficio para la elaboración de recomendaciones de LM basadas en la evidencia relacionadas con la infección materna por coronavirus.

En este trabajo se comparan los resultados y las recomendaciones de la nutrición de un recién nacido de una madre con infección confirmada o sospechosa por el SARS-CoV-2 de 6 artículos, siendo 5 de ellos revisiones sistemáticas y 1 un estudio de cohortes prospectivo. La pregunta que surge durante esta pandemia es: ¿podría la separación y la interrupción de la lactancia prevenir la transmisión de la infección y preservar la salud del recién nacido? De hecho, las recomendaciones de cómo manejar la lactancia en los casos de infección materna por el SARS-CoV-2 están consensuadas en la mayoría de los artículos revisados. *Lubbe et al.*, *Fernandez et al.*, *DiLorenzo et al.* y *Sánchez Luna et al.* que respaldan la importancia de seguir con la LM bajo estrictas medidas de higiene. Sin embargo, las directrices de la AAP y el Consenso Chino, revisadas por *Genoni et al.*, recomiendan la separación de la madre y del hijo así como el aislamiento de la madre desaconsejando la lactancia materna directa. Además de esto, la guía de práctica clínica china también sugiere que el recién nacido debe ser sometido a test diagnósticos y en caso alimentación con leche de banco, esta leche debería ser analizada. *Abdollahpour et al.* también sugiere la separación de madre-hijo durante al menos 14 días en casos de madres con COVID-19, sin embargo. motivan a las madres a que extraigan su leche con medidas de higiene para que otro cuidador se la administre al recién nacido.

No hay duda de que las medidas de higiene son un reto en todos los estudios, incluso *Genoni et al.* recomiendan medidas de protección tales como: distanciamiento o barreras físicas, higienización frecuente de superficies y de la mama, uso de mascarilla, lavado de manos frecuentes y, en caso de uso de sacaleches, higienización antes y después de la extracción. Así,

el riesgo de transmisión horizontal podría reducirse considerablemente mediante la adopción de estrictas medidas de higiene durante la lactancia.

*Lubbe et al.* y *DiLorenzo et al.* refuerzan que hay que valorar siempre los riesgos y los beneficios en todas las situaciones, teniendo siempre en cuenta que el principal factor determinante en la decisión de seguir con la lactancia o no en estos casos será la situación clínica del recién nacido y de la madre sin obviar que separaciones innecesarias podrían ser perjudiciales para ambos.

La mayoría de las directrices revisadas recomiendan sistemáticamente que la LM sea administrada directamente o extraída y una minoría recomienda la separación madre-hijo. Actualmente, el principal riesgo de la lactancia materna está relacionado con la posible adquisición de la infección durante el contacto íntimo con la madre, aunque los contagios se podrían prevenir con las medidas adecuadas de higiene. La leche materna extraída es una alternativa sólida recomendada en situaciones específicas, es decir, cuando se produce una separación de la madre y el recién nacido debido a la gravedad de la clínica materna o neonatal.

*Fernández et al.* relata también que hay autores que desaconsejan la LM en los casos en que las madres estén recibiendo tratamiento antiviral. Como informa *DiLorenzo et al.* en su publicación, las preferencias de los padres y del personal sanitario, deberían ser tenidas en cuenta en el proceso de la toma de decisiones.

Es importante referir algunos sesgos que no se han mencionado anteriormente que podrían haber interferido con los resultados de los artículos incluidos.

Un posible mecanismo de infección materna es el flujo retrógrado, en el que la leche y la saliva vuelven a la glándula mamaria desde la boca del lactante durante la succión. Aunque este mecanismo es especulativo, representa una posible vía por la que un lactante podría teóricamente transferir a la madre un patógeno que haya encontrado en el entorno. El hecho de que en muchos estudios no se hayan hecho pruebas diagnósticas a los recién nacidos, de que en algunos estudios el resultado de la RT-PCR hayan sido informado por los propios participantes y el corto periodo de seguimiento en la mayoría de los casos constituyen sesgos significativos.

La calidad metodológica de las directrices incluidas merece también algunas menciones ya que algunas de las revisiones incluidas no tienen una población claramente definida lo que disminuye su validez interna y externa y por tanto su grado de evidencia. Debido a la actual falta de pruebas sólidas en este ámbito, casi todas las publicaciones disponibles se basan principalmente en revisiones de publicaciones o estudios con muestras pequeñas y, por tanto, deben interpretarse con precaución. Por todo esto, la calidad metodológica de la mayoría de los estudios incluidos se ha clasificado como baja o moderada.

Por ello, para comprender el papel de la leche humana en la infección por el SARS-CoV-2, se debe profundizar en las investigaciones sobre:

- Optimización de los procedimientos de recogida y almacenamiento de la leche humana para la investigación del SARS-CoV-2.
- Validación de los ensayos para la identificación del RNA del SARS-CoV-2 y de los componentes inmunitarios específicos de este virus en la leche humana.
- Estudios poblacionales multicéntricos que documenten la presencia o ausencia del virus del SARS-CoV-2 y de factores inmunitarios en la LM producida por mujeres infectadas, mujeres con recién nacidos infectados y mujeres que han estado expuestas al virus.

- Investigaciones que delimiten las implicaciones de la lactancia materna piel con piel frente al consumo de leche humana extraída.
- Estudios poblacionales multicéntricos que documenten el riesgo de infecciones por COVID-19 en neonatos que reciben LM frente a los que no la reciben cuyas madres son COVID- 19 positivas, realizando estudios aleatorizados.

## 6. CONCLUSIONES

Si bien todavía existen incertidumbre sobre el tema abordado en este trabajo, tras analizar la evidencia disponible hasta el momento, podemos afirmar que:

1. Si bien se ha identificado RNA del SARS-CoV-2 de forma intermitente en la LM, no existe evidencia de virus competente para una transmisión efectiva y por lo tanto, no hay evidencia definitiva de la transmisión del virus a través de la LM.
2. Se han detectado anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la LM, con lo que esta puede constituir una fuente de protección hacia el recién nacido.
3. La lactancia materna es la mejor medida de protección y la mejor fuente de nutrición para los recién nacidos debido a los beneficios que aporta, superando el riesgo de una posible transmisión del coronavirus.
4. Por todo lo anterior no debería estar recomendado interrumpir la LM en los casos de infección materna por la COVID-19.
5. Las madres expuestas o infectadas, deben mantener la LM y utilizar medidas generales de control de la infección y de protección del contagio.
6. Cuando estas madres se encuentren en una condición clínica que no les permita amamantar, es recomendable extraer su leche con las medidas de higiene adecuadas o recurrir al banco de leche y su hijo debe ser alimentado por otro cuidador sano.

## 7. LINEAS FUTURAS

Así, con este estudio, se pretende incentivar a la realización de más estudios profundizando en este área con la intención optimizar los cuidados de las púerperas y de los neonatos en el futuro.

Esto subraya el hecho de que es fundamental que la comunidad investigadora centre sus esfuerzos en analizar la leche humana recogida de forma adecuada utilizando métodos de laboratorio que hayan sido validados y optimizados. Sólo entonces, los resultados podrán ser evaluados rigurosamente por científicos con la base de conocimientos necesaria. La escasez de pruebas de alta calidad compromete sustancialmente la capacidad de responder eficazmente a esta pandemia y de orientar a algunas de las personas más vulnerables: las mujeres embarazadas y los lactantes.

Además, se debe insistir en la importancia de un esfuerzo coordinado e internacional por parte de científicos, médicos y funcionarios de salud pública para dilucidar las respuestas a muchas de las preguntas todavía sin responder relacionadas con el SARS-CoV-2 y la LM.

En conclusión, esta revisión demuestra que existen ciertas diferencias entre las directrices relativas al manejo neonatal y la nutrición postnatal durante la pandemia de SARS-CoV-2, y que algunas de las recomendaciones no están basadas en la evidencia actual. Con la rápida aparición de nuevos datos, se espera que las directrices para el manejo de la infección perinatal por el SARS-CoV-2 sigan evolucionando y las sociedades de neonatología y pediatría continúen actualizando, adaptando y modificando sus enfoques según las evidencias surgidas.

## ANEXO I

<i>Figura 1: Estructura del coronavirus</i> .....	5
<i>Figura 2: Beneficios de la lactancia materna</i> .....	9
<i>Figura 3: Fisiología de la lactancia materna</i> .....	10
<i>Figura 4: Ruta enteromamaria (teoría de la migración activa)</i> .....	12
<i>Figura 5: Diagrama de flujo que expresa la selección de los artículos según el modelo PRISMA</i> .....	18

## ANEXO II

<i>Tabla I: N° de casos de infecciones por el virus SARS-Cov-2 (Abril 2021).</i> .....	4
<i>Tabla II: Datos clínicos y analíticos observados con mayor frecuencia en el SIM-PedS.</i> .	8
<i>Tabla III: Resultados de las recomendaciones principales del manejo de la lactancia en madres con COVID-19 entre los artículos analizados.</i> .....	20
<i>Tabla IV: Resultados de la evidencia actual sobre la transmisión del SARS-CoV-2 a través de la lactancia según los artículos analizados.</i> .....	22
<i>Tabla V: Resultados de la evidencia actual sobre el paso de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 a través de la lactancia según los artículos analizados.</i> .....	24

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weekly epidemiological update [Internet]. Organización Mundial de la Salud. [Citado el 20 de abril de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-april-2021>
2. Informe técnico. Enfermedad por coronavirus COVID-19. [Internet]. Ministerio de Sanidad. [Citado el 22 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: [https://www.mscbs.gob.es/profesio- nales/salusPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200306\\_ITCoronavirus.V2.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesio- nales/salusPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200306_ITCoronavirus.V2.pdf).
3. Ciro Maguiña Vargas, Rosy Gastelo Acosta, Arly Tequen Bernilla. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Med Hered.* 2020; 31:125-131.
4. Alexander M. Kotlyar, Olga Grechukhina, Alice Chen, Shota Popkhadze, Alyssa Grimshaw, Oded Tal, Hugh S. Taylor, Reshef Tal. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2021 Jan; 224(1): 35-53.
5. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. [Internet]. Sociedad Española de Neonatología. [Citado el 27 de maio de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.aeped.es/noticias/recomendaciones-manejo-recien-nacido-en-relacion-con-infeccion-por-sars-cov-2>
6. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine* [Internet]. [Citado el 5 de noviembre de 2020] Recuperado a partir de: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(20\)30327-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30327-3/abstract)
7. Andrea Ronchi, Carlo Pietrasanta, Maurizio Zavattoni, Martina Saruggia, Federico Schena, Maria Teresa Sinelli et al. Evaluation of Rooming-in Practice for Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Italy. *JAMA Pediatrics*, 2021; 175(3):260-266.
8. Detection of SARS-CoV-2 in Human Breastmilk. [Internet]. *Lancet* . [Citado el 21 de maio de 2020]. Recuperado a partir de: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446324/?from\\_single\\_result=Detection+of+SARS-CoV2+in+human+breastmilk&expanded\\_search\\_query=Detection+of+SARS-CoV2+in+human+breastmilk-](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446324/?from_single_result=Detection+of+SARS-CoV2+in+human+breastmilk&expanded_search_query=Detection+of+SARS-CoV2+in+human+breastmilk-).
9. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(3): 670-673.

10. Christopher K C Lai, Wilson Lam. China Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021;538(3): 226-230.
11. Walls A, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire A, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2): 281-292
12. Garabelli PJ, Modrall JG, Penninger JM, Ferrario CM, Chappell MC. Distinct roles for angiotensin-converting enzyme 2 and carboxypeptidase A in the processing of angiotensins within the murine heart. *Exp Physiol*. 2008;93(5): 613-621.
13. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3): 364-74.
14. Tarik Asselah<sup>1</sup>, David Durantel, Eric Pasmant, George Lau, Raymond F. Schinazi. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *Journal of hepatology*. 2021(74): 164-184
15. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020(58): 1116-1120
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Eng J Med*. 2020(382): 1708–1720.
17. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020(395): 507–513.
18. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020(323):1061-1069.
19. Análisis de los casos de COVID-19 notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España. [Internet]. RNVE. [consultado 30 Jun 2020]. Recuperado a partir de: [//www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes](http://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes).
20. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por sars-cov-2. [Internet]. Ministerio de Sanidad. [Citado el 6 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.aeped.es/noticias/documento-manejo-clinico-paciente-pediatrico-y-pacientes-riesgo-con-infeccion-por-sars-cov2>
21. Alberto García-Salidoa, Jordi Antón, José David Martínez et al. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *Anales de Pediatría* 2021(94): 111-116

22. Lactancia materna exclusiva. [Internet]. Organización Mundial de la Salud. [consultado 2 febrero de 2021]. Recuperado a partir de: [https://www.who.int/nutrition/topics/exclusive\\_breastfeeding/es/](https://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/es/)
23. Lactancia materna exclusiva. [Internet]. Organización mundial de la salud. [Citado el 7 de julio de 2020]. Recuperado a partir de: [hyperlink "https://www.who.int/nutrition/topics/exclusive\\_breastfeeding/es/" https://www.who.int/nutrition/topics/exclusive\\_breastfeeding/es/.](https://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/es/)
24. Infant and Young children feeding. [Internet]. Organización mundial de la salud. [Citado el 24 de Agosto de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
25. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* 2012(129): 827-841.
26. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Madrid Baños N, Mur Villar N, Expósito Ruiz M, Hermoso Rodríguez E. Breastfeeding for the prevention of overweight and obesity in children and teenagers; systematic review. *Nutr Hosp* 2014;31(2):606-20.
27. Bartick MC, Stuebe AM, Schwarz EB, Luongo C, Reinhold AG, Foster EM. Cost Analysis of Maternal Disease Associated With Suboptimal Breastfeeding. *Obstet Gynecol.* 2013(122): 111-129.
28. Aguado Maldonado J., Gómez Papi A., Hernández Aguilar M.T., Lassante Velillas J.J., et al. Manual de lactancia materna, 2008. 63p.
29. Rosa Elvira Minchala-Urgiles, Andrés Alexis Ramírez-Coronell, Mercy Karina Caizaguano-Dutan, María de los Ángeles Estrella-González, et. al Breastfeeding as an alternative for the prevention of maternal and infant diseases: Systematic Review. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 2020;39(8): 941-947
30. Rodríguez-Franco, Vazquez-Moreno, Ramos-Clamont, et al. Actividad antimicrobiana de la lactoferrina: mecanismo y aplicaciones clínicas potenciales. *Rev Latina Microbiol.* 2005(47): 102-111.
31. Baró, L., Jiménez, J., Martínez-Férez, A. and Boza, J. Bioactive milk péptidos and proteins. *Ars Pharmaceutica.* 2001(42): 135-145.
32. Locascio RG, Ninonuevo MR, Kronewitter SR, Freeman SL, German JB, Lebrilla CB, et al. A versatile and scalable strategy for glycoprofiling bifidobacterial consumption of human milk oligosaccharides. *Microb Biotechnol* 2009(2): 333–342.
33. Alisa Fox, Jessica Marino, Fatima Amanat, Florian Krammer, Jennifer Hahn-Holbrook, Susan Zolla-Pazner, Rebecca L. Powell. Robust and Specific Secretory IgA Against SARS-CoV-2 Detected in Human Milk. *iScience.* 2020(23): 101-107

34. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016(387): 475-490.
35. Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015(17): 690–703.
36. Lina María Osorio, Ana Solanye Umbarila. Microbiota de la glándula mamaria. *Revista de Pediatría*. 2015;48(1):1-8
37. Extraído y adaptado de Manual de Lactancia para Profesionales de la Salud. [Internet]. Comisión de Lactancia MINSAL, UNICEF. [Citado el 24 de Agosto de 1995.]. Recuperado a partir de: <http://www.unicef.cl/lactancia/docs/mod01/Mod%20beneficios%20manual>.
38. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. 2020;174(7):722-725
39. Jose Luis Aguayo-Albasini, Benito Flores-Pastor, Víctor Soria-Aledo et al. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *CIR ESP*. 2014;92(2):82-88.
40. Elizabeth Centeno-Tablante, Melisa Medina-Rivera, Julia L. Finkelstein et al. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020;148(1):32-54
41. Kimberly A. Lackey, Sharon M. Donovan, Courtney L. Meehan, Ryan M. Pace, Kirsi M. Järvinen, Mark A. et al. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? *Wiley – Maternal & Child Nutrition*. 2020;16(4): 130-135
42. Nigel Rollins, Nicole Minckas, Fyezah Jehan, Rakesh Lodha, Daniel Raiten, Claire Thorne et al. A public health approach for deciding policy on infant feeding and mother–infant contact in the context of COVID-19. *Lancet Glob Health*. 2021(9): 52-57.
43. Ivan L. Hand, Lawrence Noble. Covid-19 and breastfeeding: what’s the risk? *Journal of Perinatology*. 2020;40(10):1459–1461
44. Giulia Genoni, Alessandra Conio, Marco Binotti, Paolo Manzoni, Matteo Castagno, Ivana Rabbone, Alice Monzani. Management and Nutrition of Neonates during the COVID-19 Pandemic: A Review of the Existing Guidelines and Recommendations. *American Journal of Perinatology*. 2020;37(2):46–53.
45. Welma Lubbe, Elina Botha, Hannakaisa Niela-Vilen, Penny Reimers. Breastfeeding during the COVID-19 pandemic – a literature review for clinical practice. *International Breastfeeding Journal*. 2020;15(82): 100-109

46. Sedigheh Abdollahpour, Talat Khadivzadeh. Improving the quality of care in pregnancy and childbirth with coronavirus (COVID-19): a systematic review. [Internet]. *The journal of maternal fetal and neonatal medicine*. [Citado el 20 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1759540>
47. Francisco Javier Fernández-Carrasco, Juana María Vázquez Lara, Urbano González Mey, Juan Gómez-Salgado, Tesifón Parrón Carreño, Luciano Rodríguez Díaz. Infección por coronavirus COVID-19 y lactancia materna: una revisión exploratoria. *Rev Esp Salud Pública*. 2020(94):1-9.
48. Madeline A. DiLorenzo, Sarah K. O'Connor, Caroline Ezekwesili, Spoorthi Sampath, Molly Zhao, Christina Yarrington, Cassandra Pierre. COVID-19 guidelines for pregnant women and new mothers: A systematic evidence review. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;153(3):373-382
49. Christina Chambers, Paul Krogstad, Kerri Bertrand, Deisy Contreras, Nicole H. Tobin et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk from 18 Infected Women. [Internet]. *JAMA Network*. [Citado el 19 de agosto de 2020]. Recuperado a partir de: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769825>
50. Miguel Angel Marín Gabriel, Ana María Malalana Martínez, María Eugenia Marín Martínez, Jorge Anel Pedroche. Negative Transmission of SARS-CoV-2 to Hand-Expressed Colostrum from SARS-CoV-2-Positive Mothers. *Breastfeeding Medicine*. 2020;15(8):492-494
51. Augusto Pereira, Sara Cruz-Melguizo, Maria Adrien, Lucia Fuentes, Eugenia Marin, Azul Forti, Tirso Perez Medina. Breastfeeding mothers with COVID-19 infection: a case series. *International Breastfeeding Journal*. 2020;15(69)
52. Ryan M. Pace, Janet E. Williams, Kirsi M. Järvinen, Mandy B. Belfort, Christina D. W. Pace, Kimberly A. Lackey et al. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, Antibodies, and Neutralizing Capacity in Milk Produced by Women with COVID-19. *American Society for microbiology*. 2021;12(1)
53. Manuel Sánchez-Luna, Belén Fernández Colomer, Concepción de Alba Romero, Ana Alarcón Allen, Ana Baña Souto, Fátima Camba Longueira et al. Neonates Born to Mothers With COVID-19: Data From the Spanish Society of Neonatology Registry. *PEDIATRICS*. 2021;147(2)
54. Xiao Wei Xu, Xiao-Xin Wu, Xian-Gao Jiang, Kai-Jin Xu, Ling-Jun Ying et al. Findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368(606)