



Identificación de la proteína “Spike” en sangre de cordón umbilical de recién nacidos de madres vacunadas contra SARS-CoV-2 durante el embarazo

Identification of the “Spike” protein in umbilical cord blood of newborns from mothers vaccinated against SARS-CoV-2 during pregnancy.

Montserrat Malfavón Farías,¹ Eric Emilio Vázquez Camacho,² Héctor Jesús Borboa-Olivares,³ María de los Ángeles Flores Manzur,² Leopoldo Santiago Sanabria¹

Resumen

OBJETIVO: Identificar la coexistencia de anticuerpos contra la proteína “Spike” del SARS-CoV-2 en sangre del cordón umbilical de recién nacidos de madres vacunadas contra la COVID-19 durante el embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, llevado a cabo en un centro de atención privada de la Ciudad de México, entre junio del 2021 y febrero del 2022, al que se incluyeron mujeres que completaron el esquema de vacunación contra SARS-CoV-2 durante el embarazo y en quienes en el tránscurso de la finalización del embarazo (parto o cesárea) se haya obtenido una muestra de sangre de cordón umbilical para identificar la proteína Spike.

RESULTADOS: Se registraron 219 pacientes y se analizaron 5 tipos de vacuna de dos plataformas diferentes; Pfizer®, Moderna®, AstraZeneca®, J&J/Janssen® y Sputnik®. La concentración de anticuerpos fue mayor en pacientes vacunadas con Moderna® y Sputnik®. Mediante el análisis de regresión de Cox se evaluó un modelo predictivo, sin mostrar diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de anticuerpos generados luego de la primera y segunda dosis de la vacuna.

CONCLUSIONES: La vacunación prenatal contra la COVID-19 induce una fuerte respuesta humorar materna, que se transfiere de manera efectiva al feto, incluso con una sola dosis.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; embarazo; proteína Spike; inmunidad pasiva; vacunación.

Abstract

OBJECTIVE: Identification of the presence of SARS-CoV-2 Spike protein antibodies in cord blood of newborns following maternal COVID-19 vaccination during pregnancy.

MATERIALS AND METHODS: Cross-sectional study in vaccinated women during pregnancy who had a cord blood sample taken during the surgical procedure (Vaginal birth/Cesarean section) to measure spike protein antibodies.

RESULTS: We registered 219 patients in the study: five types of vaccines, from two different platforms, were tested: Pfizer®, Moderna®, AstraZeneca®, J&J/Janssen® and Sputnik®. The levels of antibodies were greater in those patients vaccinated with Moderna® and Sputnik®. Through a Cox regression we made a predictive model where we

¹ Ginecoobstetra..

² Ginecoobstetra, Bióloga de la Reproducción Humana.
Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2023

Aceptado: abril 2024

Correspondencia

Montserrat Malfavón Farías
montse.malfavon@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Malfavón-Farías M, Vázquez-Camacho EE, Borboa-Olivares HJ, Flores-Manzur MA, Santiago-Sanabria L. Identificación de la proteína “Spike” en sangre de cordón umbilical de recién nacidos de madres vacunadas contra SARS-CoV-2 durante el embarazo. Ginecol Obstet Mex 2024; 92 (5): 189-197.

observed that there are no differences in the number of antibodies generated after the first and second vaccine dose.

CONCLUSIONS: Prenatal vaccination against COVID-19 induces a strong maternal humoral response that is effectively transferred to the fetus, even with a single dose.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Pregnancy; *Spike* protein; Passive immunity; Vaccination.

ANTECEDENTES

Antes de cumplirse un año de la identificación del síndrome respiratorio agudo severo, provocado por el SARS-CoV-2 que causa COVID-19, se empezaron a distribuir vacunas efectivas en todo el mundo, con la esperanza de poner fin a la pandemia por COVID-19.¹ En este lapso se desarrollaron múltiples vacunas para la preventión de la COVID-19, con eficacia reportada mayor del 90-95%, e inicialmente se ofrecieron a grupos prioritarios: personal de salud y adultos mayores. Sin embargo, las mujeres embarazadas o en lactancia se excluyeron, y siguen excluyéndose, de estos protocolos y hasta el momento existe poca evidencia de su seguridad y eficacia.

Durante los años 2020 y 2021 la infección por SARS-CoV-2 confirmada constituyó la primera causa de mortalidad materna en México (21.6 y 42.7%, respectivamente) y se estima que, en todo el mundo, la cantidad de mujeres embarazadas infectadas sobrepasa millones de casos.²⁻⁴ La información actual sugiere que las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de admisión a la unidad de cuidados intensivos, requerimiento de ventilación invasiva y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), y elevada tasa de mortalidad comparadas con mujeres no embarazadas. Los efectos de la vacunación contra la COVID-19 en el feto no han sido del todo entendidos. La infección intrauterina ocurre, pero es rara. Incluso, existe asociación entre

infección por COVID-19 y parto pretérmino, con riesgo 3 veces mayor en mujeres que manifiestan síntomas de la enfermedad.^{5,6} Aun con el conocimiento de estos factores de riesgo, la mayoría de las mujeres embarazadas se han mostrado renuentes a vacunarse contra el virus, debido a problemas de seguridad.

Incluso se ha demostrado una respuesta inmune y trasferencia de anticuerpos maternos a través de la placenta, con la posibilidad de conferir inmunidad pasiva a los recién nacidos de madres infectadas con SARS-CoV-2 durante el embarazo. De igual manera, se han identificado anticuerpos específicos de la vacuna en sangre de cordón umbilical luego de 15 días de recibir la primera dosis de la vacuna de ARN mensajero (ARNm),² lo que sugiere que la vacunación puede proveer a los recién nacidos cierta protección contra la COVID-19.

De acuerdo con los mecanismos de acción del ARNm y el vector viral de las vacunas, algunos autores señalan que es poco probable que la vacunación suponga un riesgo en las mujeres embarazadas, los fetos o recién nacidos,⁷⁻¹¹ por lo que se recomienda vacunar contra la COVID-19 a todas las mujeres embarazadas. Las pacientes con mayor exposición o riesgo de infección severa (diabetes, obesidad o hipertensión) pueden tener mayor beneficio.^{12,13} Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), American College Obs-



tetricians and Gynecologists (ACOG) y Society for Maternal-Fetal Medicine han emitido guías que fomentan la vacunación en mujeres embarazadas.¹²⁻¹⁴

El embarazo es una condición a tomar en cuenta respecto a cómo la inmunidad por trimestre y las vacunas contra la COVID-19 pueden interactuar para proteger a la madre y su hijo.¹⁵ Debido a que la reactogenicidad de la vacuna (fiebre), sobre todo en el primer trimestre del embarazo, puede aumentar el riesgo de defectos del tubo neural o alguna alteración congénita.^{1,7} Este tipo de riesgos en la mujer embarazada y en el feto deben evaluarse en contra de los riesgos por la COVID-19 en sí. La disponibilidad de múltiples vacunas en México brinda la oportunidad de examinar cómo las plataformas de vacunas y el momento de la vacunación durante el embarazo afectan la inmunidad neonatal.

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: identificar la coexistencia de anticuerpos contra la proteína “Spike” del SARS-CoV-2 en sangre del cordón umbilical de recién nacidos de madres vacunadas contra COVID-19 durante el embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal, llevado a cabo en pacientes atendidas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico ABC, mediante muestreo por conveniencia, al que se incluyeron pacientes embarazadas con esquema de vacunación completo contra SARS-CoV-2 y recién nacidos de madres vacunadas entre junio de 2021 y febrero de 2022. *Criterios de inclusión:* mujeres mayores de 18 años, con historia clínica completa, que recibieron el esquema de vacunación completo contra SARS-CoV-2 durante el embarazo y en quienes en el trámite de la finalización del embarazo (parto o cesárea) se obtuvo, por indicación del médico tratante, una muestra de sangre de cordón umbilical del neonato para

identificar la proteína *Spike*. Al momento del estudio se contaba con dos vacunas de ARN mensajero (Pfizer® y Moderna®), dos de adenovirus (Janseen Biotech® y Sputnik V®) y una relacionada con vector viral (AztraZeneca®). Las muestras se analizaron mediante la plataforma y el reactivo Roche Diagnostics, autorizado por la FDA. El inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) reportó los resultados de forma cualitativa y cuantitativa, considerando el resultado igual o mayor de 1 positivo, con un valor máximo de 2500 U/mL. *Criterios de exclusión:* pacientes con COVID-19 al finalizar el embarazo, mujeres con esquema de vacunación incompleto o que hubieran recibido una tercera dosis o refuerzo.

La información clínica y demografía, incluido el tipo de vacuna y momento de administración, se obtuvo del expediente clínico electrónico de los registros del Laboratorio TIMSA. El análisis descriptivo y estadístico se llevó a cabo en el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Se reportó la concentración de anticuerpos obtenidos por vacuna administrada, cantidad de dosis y trimestre en que se completó el esquema. Se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para el análisis de variables ordinales. La prueba determinó si las medianas de los grupos analizados fueron diferentes. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p<0.05$. Mediante el estudio de regresión de Cox se realizó un modelo predictivo para analizar el efecto de la cantidad de anticuerpos totales posterior a la primera y segunda dosis de vacunación.

El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y el de Ética en Investigación del Centro Médico ABC, con folio TABC-23-83.

RESULTADOS

Se encontraron 231 muestras totales de anticuerpos de sangre de cordón umbilical de recién nacidos, de madres vacunadas contra

COVID-19 durante el embarazo; solo se incluyeron las muestras de pacientes con esquema de vacunación completo ($n = 219$) y se excluyeron las de pacientes con dosis de refuerzo, tercera dosis o refuerzo ($n = 12$). De las pacientes con esquema de vacunación completo se reportaron 6 embarazos gemelares (2.73%), de quienes se obtuvo una muestra de cada cordón. Las características demográficas de las mujeres embarazadas con esquema de vacunación completo contra SARS-CoV-2 se muestran en el **Cuadro 1**.

De las vacunas incluidas en el estudio, las de ARNm fueron las que tuvieron mayor prevalencia: 155 pacientes con Pfizer® y 41 con Moderna®. De las vacunas con vectores, 6 pacientes recibieron esquema con AstraZeneca®, 9 con J&J/Janssen® y 8 con Sputnik®. El valor mínimo reportado por el laboratorio fue de 0.00 UI/mL y el máximo de 2500 UI/mL. Las características del esquema de vacunación y titulación de anticuerpos se enlistan en el **Cuadro 2**.

De acuerdo con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la concentración de anticuerpos y tipo de vacuna administrada, con una mediana y distribución mayor entre la vacunación con Moderna® y Sputnik® (límites promedio 123.18 y 176.25; $p = .005$) comparadas con las otras vacunas. **Figura 1**

La mayoría de las pacientes completó el esquema de vacunación correspondiente al segundo (59.36%; $n = 130$) y tercer (28.31%; $n = 62$) trimestres, y posteriormente en el primero (12.32%; $n = 27$; **Cuadro 3**). Mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis se compararon las concentraciones de anticuerpos por trimestre en que se completó el esquema. El límite promedio mayor fue para el tercer trimestre y el menor para el primero, con una diferencia estadísticamente significativa, y se encontró que durante el tercer trimestre se obtuvieron mayores resultados en cuanto a la concentración de anticuerpos (límite promedio 147.06; $p = .000$). **Figura 2**

Cuadro 1. Características demográficas de la población de estudio

Variable	Promedio
Edad (años)	32.9
Embarazos	2
Embarazo único	213 (97.26%)
Embarazo gemelar	6 (2.73%)
Semanas de embarazo	38.5
Vacuna	
Pfizer®	70.77 %
Moderna®	18.72 %
AztraZeneca®	2.73 %
J&J/Janssen®	4.10 %
Sputnik®	3.65 %
Recién nacidos	
Femenino	108 (47.94 %)
Masculino	117 (52.05 %)
Peso fetal (g)	2991.26

Los datos están expresados en promedio (SD) y porcentaje, y las variables cualitativas en frecuencias absolutas (%).

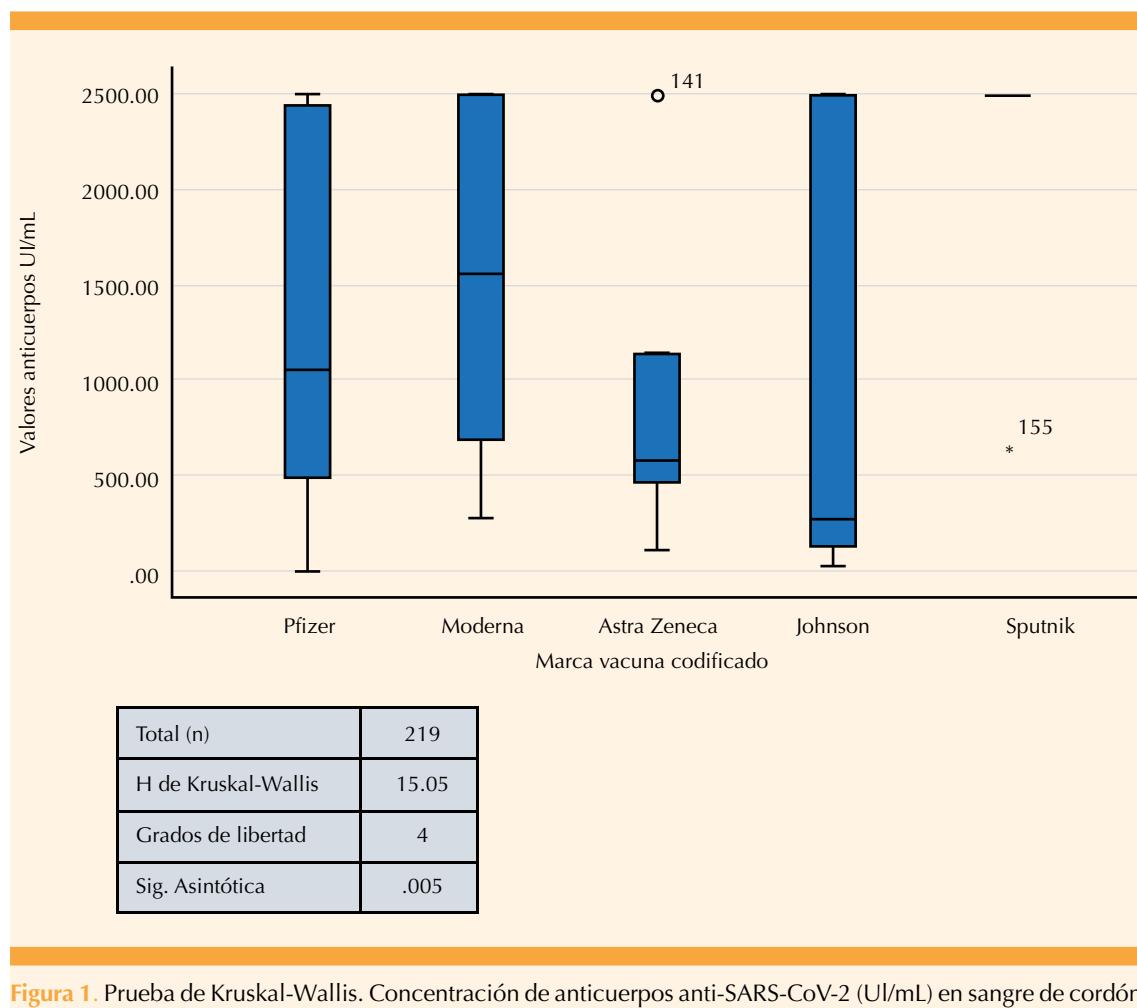
Los valores de pacientes que, por el tipo de vacuna administrada, requerían dos dosis para completar el esquema, se calculó por medio de regresión de Cox un modelo predictivo, donde se analizó el efecto en la concentración de anticuerpos totales con la primera y segunda dosis de las vacunas. Las **Figuras 3 y 4** no muestran diferencias en la cantidad de anticuerpos generados con la primera y segunda dosis.

DISCUSIÓN

A lo largo de la historia, las crisis de salud pública han acelerado el descubrimiento y desarrollo de vacunas, y la pandemia de COVID-19 no fue la excepción. La transferencia transplacentaria de IgG después de la vacunación contra tétanos, influenza y tosferina proporciona protección a los recién nacidos, incluso se ha observado que la vacunación contra la COVID-19 durante el

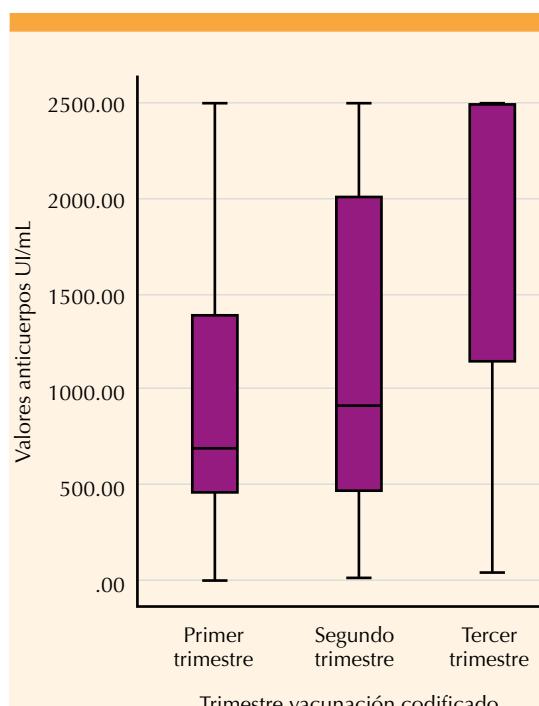
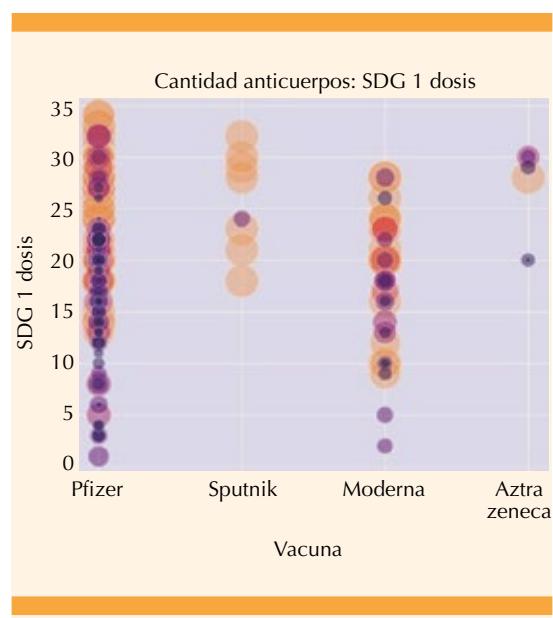
**Cuadro 2.** Características por vacuna administrada

Características	Pfizer®	Moderna®	AstraZeneca®	J&J/Janssen®	Sputnik®
Mujeres vacunadas (n)	155	41	6	9	8
IgG en sangre de cordón (media; IC95%)	1306.15 (1164.58-1447.72)	1536.53 (1275.31-1797.76)	898.00 (2.13-1793.86)	987.70 (102.94-1872.45)	2272.75 (1735.38-2810.11)
Pacientes con anticuerpos negativos	2	-	-	-	-
Valor mínimo (UI/mL)	-	283.00	115.00	35.30	682.00
Valor máximo (UI/mL)	2500.00	2500.00	2500.00	2500.00	2500.00
Mediana (UI/mL)	1057.00	1563.00	572.00	274.00	2500.00
Rango promedio	106.13	123.18	79.25	78.25	176.25



Cuadro 3. Valores por trimestre en que se completó el esquema de vacunación

Trimestre	Mujeres vacunadas (n)	IgG en sangre de cordón (media)	Pacientes con anticuerpos negativos	Valor mínimo (UI/mL)	Valor máximo (UI/mL)	Mediana (UI/mL)	Rango Promedio
Primero (IC95%)	27	1012.77 (701.03-1323.61)	1	0.00	2500.00	708.00	87.13
Segundo (IC95%)	130	1170.24 (1022.59-1317.88)	1	0.00	2500.00	875.50	97.07
Tercero (IC95%)	62	1910.22 (1699.76-2120.69)	-	35.30	2500.00	2500.00	147.06

**Figura 2.** Prueba de Kruskal-Wallis. Concentración de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (UI/mL) en sangre de cordón umbilical por trimestre en que se completó el esquema de vacunación.**Figura 3.** Relación entre el tipo de vacuna administrada, semana de embarazo y cantidad de anticuerpos luego de la primera dosis de vacunación.

embarazo puede brindar cierta protección contra la enfermedad.^{16,17}

Existe mayor eficacia en la respuesta inmunitaria y transferencia de anticuerpos con vacunas de ARNm *versus* vectores virales.^{15,18,19} Los primeros países en administrar la vacuna contra COVID-19 durante el embarazo (Estados Unidos e Israel) utilizaron biológicos con ARNm (Pfizer® y Moderna®), y los primeros datos disponibles

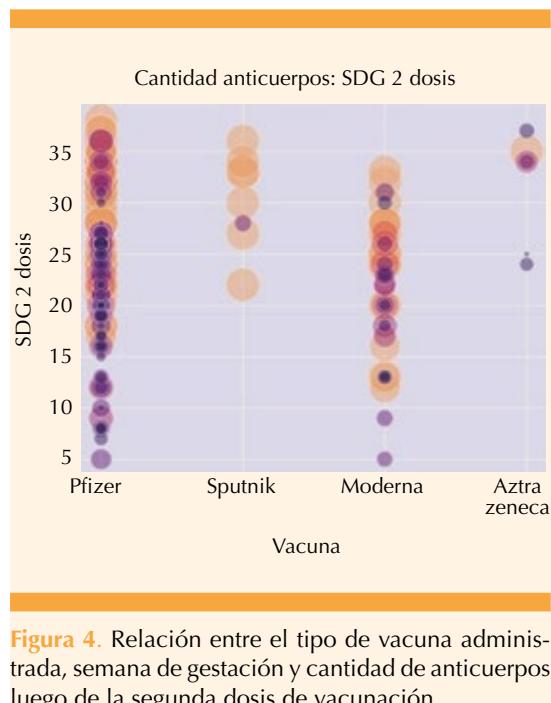


Figura 4. Relación entre el tipo de vacuna administrada, semana de gestación y cantidad de anticuerpos luego de la segunda dosis de vacunación.

fueron acerca de estas vacunas. Como resultado, cuando otros países pusieron a disposición las vacunas durante el embarazo ofrecieron, preferentemente, vacunas de ARNm en este grupo de pacientes.¹⁶ Aunque todas las vacunas generan anticuerpos contra la proteína “Spike”, en nuestra población se observó que la mayor cantidad de anticuerpos existió en pacientes vacunadas con Moderna® y Sputnik®, esta última con mayor titulación de anticuerpos (**Figura 1**). Los estudios recientes recalcan la importancia en la respuesta mediada por células T de memoria en vacunas con vectores virales y demuestran mayor capacidad neutralizante a los 8 meses con una sola dosis, y mayor protección con el paso del tiempo.^{20,21}

Respecto al momento óptimo para la vacunación, se ha reportado variabilidad por trimestre y tipo de vacuna administrada; sin embargo, aunque la mayoría de nuestra población completó el esquema en el segundo trimestre del

embarazo (59.36%), se observó que la mayor concentración de anticuerpos en sangre de cordón se obtuvo en quienes completaron el esquema durante el tercer trimestre [media: 1910.22 IC95%: 1699.76-2120.69]; **Figura 2**. No obstante, aunque la titulación de anticuerpos fue menor en pacientes vacunadas en el primer trimestre, la dosis de refuerzo en el tercer trimestre puede optimizar la transferencia de anticuerpos y generar mayor inmunidad. Así, las vacunas de ARNm son las más recomendadas por el CDC, ACOG y Sociedad de Medicina Materno Fetal.²²⁻²⁴

Los resultados de diversos estudios proporcionan mayor compresión del momento en que debe aplicarse la vacuna en mujeres embarazadas, la forma en que puede afectar la respuesta inmune y la eficiencia en la transferencia transplacentaria, incluso de las vacunas que se administran de manera rutinaria (influenza, Tdpa). Por ejemplo, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) recomienda, durante mucho tiempo, la administración de la vacuna Tdap después de las 20 semanas del embarazo,²⁵ basados en la poca evidencia respecto de la seguridad durante el primer trimestre. Sin embargo, se ha demostrado que existe mayor transferencia transplacentaria cuando la vacunación ocurre entre las 27 y 36 semanas del embarazo.^{15,26} La información actual de la vacuna contra la influenza, que puede administrarse en cualquier semana de la gestación, aún se discute. Algunos estudios sugieren menor transferencia de anticuerpos en el primer trimestre y mayor en el tercero, mientras que otros señalan mayor transferencia en el primer trimestre, comparado con el segundo.²⁷⁻³⁰ Con base en los resultados de este estudio: existe mayor transferencia transplacentaria de anticuerpos en el tercer trimestre.

La mayoría de las mujeres que completaron el esquema de vacunación en el tercer trimestre transfirieron mayor cantidad de anticuerpos, obtenida en la sangre de cordón umbilical de los

recién nacidos, lo que se asocia con lo descrito previamente en la bibliografía.³¹⁻³⁴

Un hallazgo novedoso fue que la vacuna Sputnik® provocó mayor concentración de anticuerpos en sangre de cordón en comparación con el resto de las vacunas. Al evaluar la cantidad de anticuerpos generados con la primera y segunda dosis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, por lo que solo una dosis puede generar una respuesta inmunitaria efectiva y conferir inmunidad pasiva al neonato.

Las limitaciones del estudio fueron: no contar con un tamaño de muestra representativo para la población, no haber identificado a las pacientes que cursaron con infección asintomática durante el embarazo, y no estimar la cantidad de anticuerpos capaces de proveer protección al recién nacido. Se requieren estudios adicionales que incluyan una cohorte más amplia y con mayor seguimiento a largo plazo. Sin embargo, aunque se desconoce el título de anticuerpos capaces de proteger contra la COVID-19 en recién nacidos, estos hallazgos son un precedente para que las mujeres embarazadas consideren vacunarse contra la COVID-19.

CONCLUSIONES

El rápido desarrollo y distribución de las vacunas contra la COVID-19 ha ofrecido una oportunidad sin precedentes para mejorar la comprensión de la inmunidad inducida por vacunas durante el embarazo. La vacunación contra la COVID-19 protege a la mujer embarazada y confiere beneficio fetal y neonatal, al prevenir efectos adversos durante el embarazo relacionados con enfermedad grave por COVID-19 y proveer inmunidad transplacentaria a los recién nacidos. El principal beneficio de la vacunación contra la COVID-19 durante el embarazo es reducir el riesgo de complicaciones asociadas. Por lo tanto, la vacunación busca optimizar la protección durante el embarazo, más que la del lactante.

Sin embargo, estos resultados muestran evidencia prometedora de inmunidad pasiva contra SARS-CoV-2 en recién nacidos, después de la vacunación de la madre durante el embarazo.

RREFERENCIAS

1. Rasmussen AS, Collen FK, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy. What Obstetricians Need to Know. *Obstet Gynecol* 2021; 137 (3): 408-414. doi: 10.1097/AOG.0000000000004290
2. Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest* 2021;131; (13): e150319. doi: 10.1172/JCI150319
3. Secretaría de Salud. Informe semanal de notificación inmediata de muerte materna; 2020. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/601780/MM_2020_SE51.pdf
4. Secretaría de Salud. Informe Semanal de Notificación Inmediata de Muerte Materna; 2021. https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/15_Manual_Muertes_Maternas_Lineamientos.pdf
5. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, et al. Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy — SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29–October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (44): 1635-1640. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e2
6. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 252: 490-501. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.034
7. Stafford IA, Parchem JG, Sibai BM. The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits, and recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224 (5): 484-495. doi: 10.1016/j.ajog.2021.01.022
8. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, et al. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med* 2021; 385 (16): 1533-1535. doi: 10.1056/NEJM2113891
9. Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226 (2): 236.e1-236.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.007
10. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med* 2021; 384 (24): 2273-2282. doi: 10.1056/NEJMoa2104983
11. Lipkind H, Vazquez-Benitez G, DeSilva M. Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth — Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020–July 22, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*.



- https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7101e1.htm?s_cid=mm7101e1_w
12. Centers for Disease Control and Prevention. Pregnancy or Breastfeeding; 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>
 13. E. Riley L, Beigi R, Jameison D. Vaccinating Pregnant and Lactating Patients Against COVID-19. ACOG. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19>
 14. SMFM: Provider Considerations for Engaging in COVID-19 Vaccine Counseling With Pregnant and Lactating Patients. https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/3282/Provider_Considerations_for_Engaging_in_COVID_Vaccination_Considerations_12-20-21_%28final%29.pdf
 15. Atyeo CG, Shook LL, Brigida S, et al. Maternal Immune Response and Placental Antibody Transfer after COVID-19 Vaccination across Trimester and Platforms. *Nat Commun* 2022; 13 (1): 3571. doi: 10.1038/s41467-022-31169-8.
 16. Male V. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2022; 22 (5): 277-282. doi: 10.1038/s41577-022-00703-6
 17. Maternal Immunization: ACOG Committee Opinion, Number 741. *Obstet Gynecol* 2018; 131 (6): e214-e217. doi: 10.1097/AOG.0000000000002662
 18. Naranbhai V, Garcia-Beltran WF, Chang CC, et al. Comparative Immunogenicity and Effectiveness of mRNA-1273, BNT162b2 and Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccines. *J Infect Dis* 2022; 225 (7): 1141-1150. doi: 10.1093/infdis/jiab593.
 19. Tada T, Zhou H, Samanovic MI, et al. Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol* 2022; 13: 797589. doi: 10.3389/fimmu.2022.797589
 20. Barouch DH, Stephenson KE, Sadoff J, et al. Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 385 (10): 951-953. doi: 10.1056/NEJMc2108829
 21. Alter G, Yu J, Liu J, et al. Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. *Nature* 2021; 596 (7871): 268-272. doi: 10.1038/s41586-021-03681-2
 22. ACOG. COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care. [\(2021\).](https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care)
 23. Society for Maternal Fetal Medicine. Provider Considerations for Engaging in COVID Vaccination Considerations. <https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/3201/>
 24. CDC. COVID-19 Vaccine Booster Shots. [\(2021\).](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html)
 25. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged <12 Months --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. [\(2021\).](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6041a4.htm)
 26. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, et al. Maternal Immunization Earlier in Pregnancy Maximizes Antibody Transfer and Expected Infant Seropositivity Against Pertussis. *Clin Infect Dis* 2016; 62 (7): 829-836. doi: 10.1093/cid/ciw027
 27. Horiya M, Hisano M, Iwasaki Y, et al. Efficacy of Double Vaccination With the 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Vaccine During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118 (4): 887-894. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822e5c02
 28. Yamaguchi K, Hisano M, Isojima S, et al. Relationship of Th1/Th2 cell balance with the immune response to influenza vaccine during pregnancy. *J Med Virol* 2009; 81 (11): 1923-1928. doi: 10.1002/jmv.21620
 29. Blanchard-Rohner G, Meier S, Bel M, et al. Influenza Vaccination Given at Least 2 Weeks Before Delivery to Pregnant Women Facilitates Transmission of Seroprotective Influenza-specific Antibodies to the Newborn. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32 (12): 1374-1380. doi: 10.1097/01.inf.0000437066.40840.c4
 30. Cunningham W, Geard N, Fielding JE, et al. Optimal timing of influenza vaccine during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respi Viruses* 2019; 13 (5): 438-452. doi: 10.1111/irv.12649
 31. Saji F. Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface. *Reviews of Reproduction*. 1999;4(2):81-89. doi: 10.1530/rr.0.0040081
 32. Ciapponi A, Bardach A, Mazzoni A, et al. Safety of components and platforms of COVID-19 vaccines considered for use in pregnancy: A rapid review. *Vaccine*. 2021; 39 (40): 5891-5908. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.08.034
 33. Mayo Clinic. Comparación de Las Diferencias Entre Las Vacunas Contra La COVID-19.; 2022. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/comparing-vaccines>
 34. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheplyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397 (10275): 671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8