

## Evaluación del ARN mensajero de las vacunas COVID-19 BTN162b2 y mRNA-1273 en la leche materna

Yarden Golan, PhD, Mary Prah, MD, Arianna Cassidy, MD, Christine Y. Lin, BA, Nadav Ahituv, PhD, Valerie J. Flaherman, MD, MPH  
Stephanie L. Gaw, MD, PhD

Department of Bioengineering and Therapeutic Sciences, University of California, San Francisco (Golan, Ahituv); Institute for Human Genetics, University of California, San Francisco (Golan, Ahituv); Department of Pediatrics, University of California, San Francisco (Prah, Flaherman); Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco (Cassidy, Lin, Gaw).

JAMA, doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1929, 6 de julio, 2021.

Las vacunas de ARN mensajero (ARNm) contra el COVID-19 fueron aprobadas recientemente bajo una autorización de uso de emergencia.<sup>1</sup> Sin embargo, hay escasez de datos sobre la seguridad de las vacunas en las personas embarazadas o lactantes, quienes fueron excluidos de la fase 3 de los ensayos clínicos,<sup>2,3</sup> y muchas madres ha rechazado la vacunación o han decidido interrumpir la lactancia (temporal o permanentemente) debido a la preocupación de que la vacunación materna puede alterar la leche materna. La Organización Mundial de la Salud recomienda que las personas que amamantan se vacunen, y no aconseja el cese de la lactancia después de la administración de la vacuna.<sup>4,5</sup> La Academia de Medicina de la Lactancia afirma que hay poco riesgo plausible de que las nanopartículas o el ARNm de la vacuna entren en el tejido mamario o sean transferidas a la leche,<sup>6</sup> lo que podría teóricamente dar como resultado la preparación de las respuestas inmunitarias del lactante, y así alterar la inmunidad infantil. Sin embargo, no hay datos directos. Para abordar esta brecha de conocimiento, analizamos muestras de leche para determinar si el ARNm relacionado con la vacuna fue detectable en la leche materna después de la vacunación.

**Métodos** | La junta de revisión institucional de la Universidad de California, San Francisco, aprobó el estudio. Se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los voluntarios del ensayo COVID-19 Vaccine in Pregnancy and Lactation (COVIPAL), que es un estudio de cohorte de diciembre del 2020 a febrero del 2021. Los datos clínicos se recopilaban mediante cuestionarios. Las muestras de leche recolectadas por las mismas participantes se mantuvieron en hielo o se congelaron inmediatamente (en casa) hasta que llegaron al laboratorio. Se recogieron muestras antes de la vacunación, y en distintos puntos de tiempo, hasta 48 horas después de la vacunación.

El ARN total se aisló de los componentes de la leche utilizando RNeasy Mini Kit (Qiagen). Realizamos análisis cuantitativos por RT-PCR dirigida al ARNm utilizado en las vacunas basadas en ARNm de COVID-19. Las vacunas BNT162b2 (Pfizer) y mRNA-1273 (Moderna) se administraron por separado en muestras de leche previa a la vacunación, que se procesaron por los mismos protocolos y se utilizaron como controles positivos para este ensayo (**Métodos electrónicos** en el Suplemento); las muestras de leche de antes de la vacunación se utilizaron como controles negativos. Basado en las curvas estándar, encontramos que el límite de detección inferior de nuestro ensayo fue de 0,195 pg y 1,5 pg para las vacunas BNT162b y mRNA-1273, respectivamente. Debido a que la captación de la vacuna y el contenido de ARNm pueden diferir entre las fracciones de leche, analizamos el sobrenadante y la grasa por

separado para todas las muestras de leche. Dos muestras que tenían suficiente material celular de leche se analizaron por separado. Un solo ciclo de congelación / descongelación de las muestras de leche inoculadas con la vacuna no afectó negativamente a la detección de ARNm, en comparación con las muestras frescas. Los controles positivos, tenían niveles más altos de ARNm-1273 en la capa de grasa que en el sobrenadante de la leche. Se utilizaron para los análisis Studio Software versión 1.7.1 (Applied Biosystems) y Prism versión 9.1.0 (GraphPad).

**Resultados |** Un total de 7 madres lactantes (edad media [DE], 37,8 [5,8] años) se ofrecieron como voluntarias para este estudio (**Tabla**). Sus niños tenían edades comprendidas entre 1 mes y 3 años. Se recogieron muestras de leche de 4 a 48 horas después de la administración de las vacunas BNT162b2 (n = 5) o ARNm-1273 (n = 2).

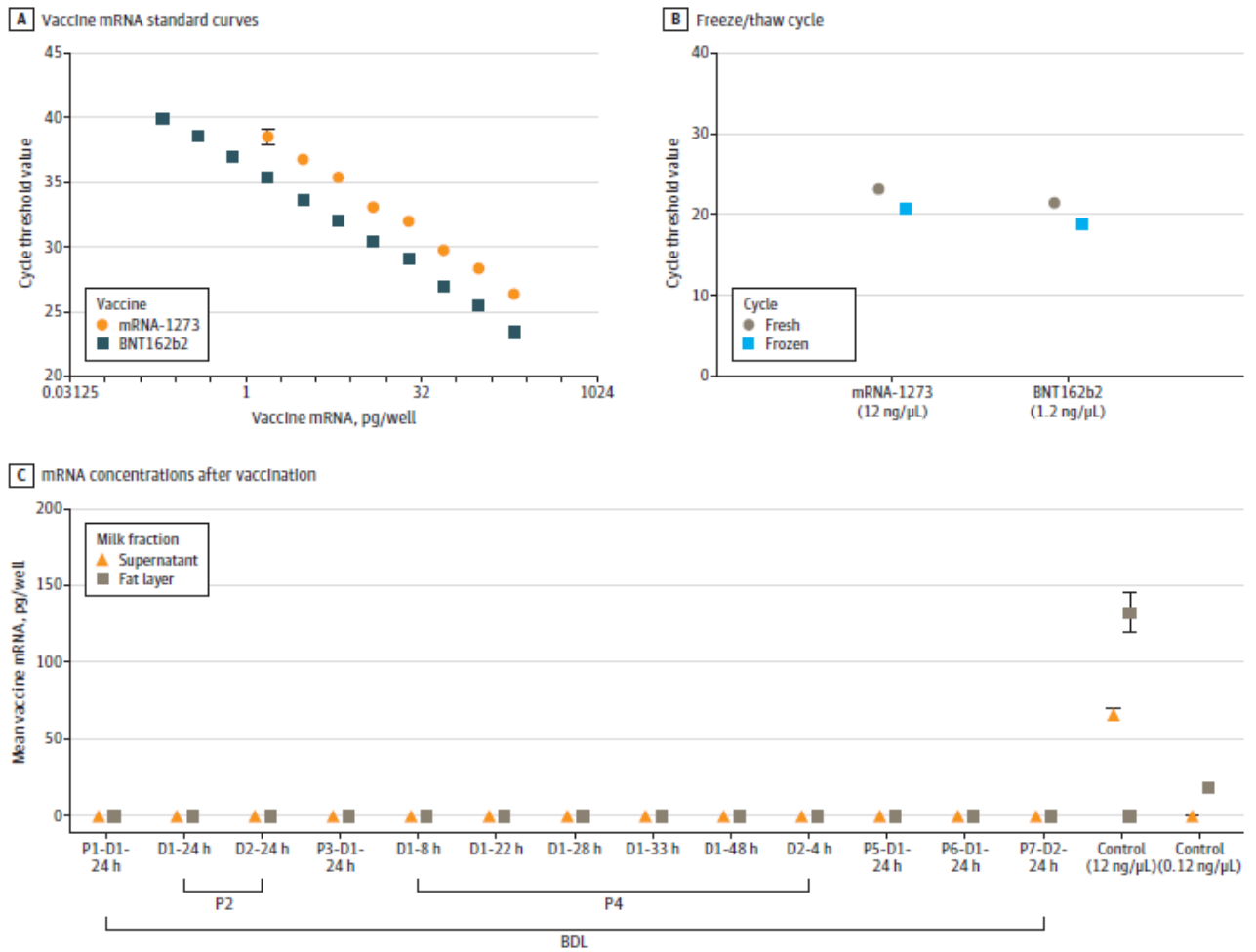
El análisis de las 13 muestras de leche humana recolectadas 24 horas después de la vacunación, incluidos varios puntos de tiempo (4 a 48 horas) de un solo participante, reveló que ninguna de las muestras mostró niveles detectables de ARNm de la vacuna en cualquier componente de la leche (**Figura**).

**Table. Demographic Information on Study Participants and the Samples Collected for Analysis From Each Participant**

Participant No.	Age, y	Vaccine type	Time point	Collection method		Milk fraction		
				Fresh	Frozen	Super-natant	Fat	Cells
1	40s	BNT162b2	Prevaccination	NT	T	T	NT	NT
			24 h After dose 1	NT	T	T	T	NT
2	30s	BNT162b2	Prevaccination	NT	T	T	T	NT
			24 h After dose 1	NT	T	T	T	NT
			24 h After dose 2	T	NT	T	T	NT
3	40s	BNT162b2	24 h After dose 1	T	NT	T	T	NT
4	30s	mRNA-1273	8 h After dose 1	NT	T	T	T	NT
			22 h After dose 1	NT	T	T	T	NT
			28 h After dose 1	NT	T	T	T	NT
			33 h After dose 1	NT	T	T	T	NT
			48 h After dose 1	NT	T	T	T	NT
			4 h After dose 2	NT	T	T	T	NT
5	30s	BNT162b2	24 h After dose 1	T	NT	T	T	NT
6	20s	BNT162b2	Prevaccination	NT	T	T	T	T
			24 h After dose 1	T	NT	T	T	T
7	40s	mRNA-1273	Prevaccination	T	NT	T	T	NT
			24 h After dose 2	T	NT	T	T	NT

Abbreviations: NT, not tested; T, tested.

Figure. Quantitative Polymerase Chain Reaction Analysis of Human Milk Samples Postvaccination



**A, curvas estándar del ARN mensajero de la vacuna (ARNm).** Se generaron curvas estándar para las vacunas de ARNm-1273 (Moderna) y BNT162b2 (Pfizer), para permitir el cálculo de la concentración de ARNm de la vacuna COVID-19 en las muestras de leche materna en la post- vacunación (métodos electrónicos en el Suplemento). **B,** se inocularon las vacunas ARNm-1273 o BNT162b2 en las muestras de leche anteriores a la vacuna para evaluar el efecto de un solo ciclo de congelación / descongelación en la detección de ARNm de la vacuna. **C,** se calcularon las concentraciones de ARNm en las muestras de leche, 24 horas después de recibir la vacuna, y los controles inoculados, sobre la base de ecuaciones de curvas estándar. Las muestras se nombraron con el número del participante (P), y si la muestra se tomó después de la primera (D1) o la segunda (D2) dosis de la vacuna, y el número de horas después de la vacunación. Muestras de control, son las muestras de leche inoculadas con la vacuna mRNA-1237, con las concentraciones de vacuna agregadas a cada muestra anotada. BDL indica a continuación niveles detectables. Las barras de error indican SD.

**Discusión |** No se detectó ARNm asociado a la vacuna en la leche de las 13 muestras recolectadas de 4 a 48 horas después de la vacunación, en 7 casos de individuos con lactancia. Estos resultados proporcionan evidencia temprana importante para fortalecer las recomendaciones actuales, de que el ARNm relacionado con las vacunas no se transfiere al lactante, y que la lactancia de las personas que reciben las vacunas basadas en ARNm de COVID-19 no debe dejar de amamantar. Además, cualquier ARNm residual por debajo de los

límites de detección en nuestro ensayo sufriría degradación por el sistema gastrointestinal infantil, reduciendo aún más la exposición infantil.

Las limitaciones de este estudio son el pequeño tamaño de la muestra, y los pocos participantes que recibieron la vacuna mRNA-1273. Además, las condiciones de almacenamiento de la leche pueden afectar la estabilidad del ARNm. Se necesitan datos clínicos de poblaciones más grandes para estimar mejor el efecto de estas vacunas en los resultados de la lactancia.

## Resultados

---

1. Center for Biologics Evaluation and Research. Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19. Accessed March 27, 2021. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergencyuse-authorization-vaccines-prevent-covid-19>
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383m (27):2603-2615. doi:[10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577)
3. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al; COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416. doi:[10.1056/nejmoa2035389](https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389)
4. World Health Organization. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19. Accessed March 27, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19>
5. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Background document on mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) against COVID-19. Accessed March 27, 2021. [https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-mrna-vaccine-bnt162b2-\(pfizer-biontech\)-against-covid-19](https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-mrna-vaccine-bnt162b2-(pfizer-biontech)-against-covid-19)
6. Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Statement: considerations for COVID-19 vaccination in lactation. Accessed February 13, 2021. <https://abm.memberclicks.net/abm-statement-considerations-for-covid-19-vaccination-in-lactation>