

INFORME SOBRE LA RECOMENDACIÓN DE AMPLIAR LA INDICACIÓN DE VACUNA PARA LA COVID-19 EN PERSONAS GESTANTES Y PUÉRPERAS



SOCIEDAD ARGENTINA DE
MEDICINA

/ **CONSEJO DE COVID-19**

Adriana Romani, Luis Cámara, Hugo Milione, Rodrigo Sabio, Javier Pollán, Ricardo Valentini, Marcelo Zylberman, Susana Salomón, Alejandro Schejtman, Adolfo Savia, Matías Mirofsky, Pascual Valdez

Introducción

En todo el período de la pandemia, según la información del Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina (SISA), la mayoría de las personas gestantes y puérperas que tuvieron la enfermedad no sufrieron demasiadas complicaciones: el 16% la cursó sin síntomas y el 83% con síntomas leves. No obstante, sí se identifica un mayor registro de complicaciones obstétricas y perinatales comparadas con las personas gestantes sin covid-19, lo cual coincide con la evidencia internacional que indica una mayor morbimortalidad para personas gestantes infectadas por covid-19. Cabe destacar también que, a través de los análisis cualitativos de los equipos de vigilancia, se observa un patrón de rápido deterioro del estado de salud en personas gestantes o puérperas confirmadas desde el inicio de las características moderadas-severas de la enfermedad.

El Gobierno nacional, en consonancia con las sugerencias de Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaiN), avaladas a su vez por varias sociedades científicas, entre ellas la SAM, recomienda la vacunación en las personas gestantes que sean personal esencial, con exposición y con factores de riesgo (<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/actualizacion-del-manual-del-vacunador-de-sputnik-v>), lo cual si bien no establece ninguna diferencia con el resto de las indicaciones, introduce el concepto de la ausencia de contraindicación de la vacuna.

Desde el periodismo científico o los portales web médicos, hay información circulante referida al tema. Medscape informa sobre más de 1000 embarazadas con covid-19 fallecidas en el continente americano. Un informe del Observatorio Obstétrico Brasileño de Covid-19 reali-

zado por investigadores de tres universidades brasileñas mostró que la media semanal de muertes aumentó el 62% este año en la población general, mientras que en embarazadas y puérperas ese crecimiento fue del 186%. En 2020 fallecieron 546 gestantes o puérperas con covid-19, en comparación con 433 en cuatro meses (enero-abril de 2021) (1).

La directora de PAHO advierte el 26 de mayo 2021: “Al menos mil embarazadas han muerto por complicaciones del virus en América. En el trabajo de Etienne (2) se advierte que, si esto continúa, la reducción de la mortalidad materna podría frenarse, y pide garantizar a las mujeres, adolescentes y niñas el acceso a la atención durante la pandemia.

Resumen de la evidencia

Las gestantes sintomáticas parecen tener mayor riesgo de enfermedad grave y muerte que las no embarazadas del mismo rango de edad.

En una revisión sistemática de 192 estudios con 64.000 mujeres embarazadas con sospecha o diagnóstico de covid-19, el 17,4% tenía neumonía, el 17% recibió oxígeno nasal, el 13,4% tuvo síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, el 11,3%, enfermedad grave, el 3,3% fue internado en terapia intensiva y el 1,6% necesitó ventilación mecánica invasiva. En comparación con las mujeres no embarazadas en edad reproductiva, las mujeres embarazadas y las recién embarazadas con covid-19 tenían menos probabilidades de presentar síntomas (razón de posibilidades [*odds ratio*; OR]: 0,28; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,13-0,62; I 2: 42,9%) o informar síntomas de fiebre (OR: 0,49; IC 95%:

0,38-0,63; I 2: 40,8%), disnea (OR: 0,76; IC 95%: 0,67-0,85; I 2: 4,4%) y mialgia (OR: 0,53; IC 95%: 0,36-0,78; I 2= 59,4%). Las probabilidades de internación en terapia intensiva (OR: 2,13; IC 95%: 1,53- 2,95; I 2: 71,2%), ventilación invasiva (OR: 2,59, IC 95%: 2,28-2,94; I 2: 0%) y necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (OR: 2,02; IC 95%: 1,22-3,34; I 2: 0%) fueron mayores en mujeres embarazadas y recién embarazadas que en mujeres en edad reproductiva no embarazadas. En total, 339 mujeres embarazadas (0,02%, 59 estudios sobre 41.664 mujeres) con covid-19 confirmado murieron por cualquier causa. En comparación con las mujeres embarazadas sin covid-19, aquellas con la enfermedad tenían mayores probabilidades de muerte materna (OR: 2.85, IC 95%: 1.08-7.52; I 2: 0%), de internación en terapia intensiva (OR: 18.58, IC 95%: 7.53-45.82; I 2= 0%) y de parto prematuro (OR: 1,47 IC 95%: 1,14-1,91; I 2: 18,6%). Las probabilidades de internación en terapia intensiva neonatal (4,89; 1,87 a 12,81; I 2: 96,2%) fueron más altas en los bebés nacidos de madres con covid-19 que en aquellos sin covid-19. Estos hallazgos confirman que es más frecuente que las mujeres embarazadas tengan cuadros graves de covid-19 que las no gestantes de la misma edad. Este riesgo puede verse aumentado dependiendo de la presencia de factores de riesgo, como ser mayor de 35 años, o enfermedades crónicas como diabetes, obesidad e hipertensión. Actualmente en México la primera causa de muerte materna es la covid-19, con el 43,6% de las muertes maternas atribuido a los casos confirmados (3).

Un estudio en Jerusalén halló que la incidencia de eventos tromboembólicos relacionados con el embarazo durante 2020 fue del 0,16% de los partos, significativamente más alta que en 2018 y 2019 (0,06% y 0,1%, respectivamente; $p < 0,05$) (4).

Una evaluación retrospectiva de una gran cohorte estadounidense de pacientes embarazadas hospitalizadas encontró que la mortalidad intrahospitalaria (muertes por 100.000 mujeres) fue significativamente mayor en aquellas con covid-19 en comparación con aquellas sin la enfermedad (141; IC 95%: 65-268; vs. 5,0; IC 95%: 3,1-7,7) (5). Algunos estudios han sugerido que las personas embarazadas con covid-19 tienen mayor riesgo de dar a luz bebés prematuros y/o con bajo peso al nacer, de hemorragia posparto y de complicaciones que requieran cesárea (6-10).

Las embarazadas que contraen covid-19 en entornos de bajos recursos, donde los resultados del embarazo ya son peores debido a comorbilidades prevalentes, coinfecciones y desigualdades socioeconómicas y del sistema de salud, a menudo carecen de acceso a medicamentos efectivos y altos niveles de atención de apoyo (11,12).

Según un metanálisis de 79 artículos con 1042 embarazadas (13) con covid-19, los eventos más frecuentes fueron la administración de ventilación mecánica (12%

de 458), internación en terapia intensiva (9% de 509), coagulopatías (6% de 110) y otras complicaciones (12% de 50). Las complicaciones más frecuentes del embarazo fueron el sufrimiento fetal (10% de 429), ruptura prematura de membranas (10% de 419) y diabetes gestacional (6% de 448). Otros eventos menos frecuentes fueron el desprendimiento de placenta (6% de 54), trabajo de parto prematuro espontáneo (5% de 164), preeclampsia (4% de 431), trastornos hipertensivos (4% de 426) y otras complicaciones (8% de 391). Las complicaciones en el posparto como hemorragia y atonía uterina se reportaron en el 32% (de 131). Las embarazadas con covid-19 presentaron mayor riesgo de tener un producto de bajo peso al nacer (OR: 6.8, $p < 0,05$), de presentar complicaciones del embarazo (OR: 6,7, $p < 0,05$) y mala perfusión vascular placentaria materna (OR: 7,3, $p < 0,05$) que aquellas sin covid-19. Las causas de cesáreas fueron presencia de covid-19 (51% de 300), indicaciones obstétricas (30% de 646) y electivas (28% de 383). La incidencia de parto vaginal fue del 28% (de 842). Se estimó el 14% (de 78) de interrupciones voluntarias del embarazo, principalmente por la preocupación de los efectos adversos de la covid-19. Las embarazadas con covid-19 (severa o no) tuvieron más cesáreas (OR combinada: 6,7) y partos pretérmino (OR combinada: 2,9), independientemente del grupo de comparación. Se observó un riesgo crudo elevado de tener parto indicado para mejorar la salud (OR: 7,2, $p < 0,05$) de las embarazadas con covid-19 severa en comparación con casos menos graves. Un estudio de cohortes internacional de 43 instituciones (14) en 18 países (Argentina, Brasil, Egipto, Francia, Ghana, India, Indonesia, Italia, Japón, México, Nigeria, Macedonia del Norte, Pakistán, Rusia, España, Suiza, Reino Unido y EE. UU.) con mujeres embarazadas con covid-19 ($n = 706$) y no covid-19 ($n = 1424$) con características demográficas muy similares mostró que los casos de covid-19 tenían un mayor riesgo de preeclampsia/eclampsia (riesgo relativo [RR]: 1,76; IC 95%: 1,27-2,43), infecciones graves (RR: 3,38; IC 95%: 1,63-7,01), internación en terapia intensiva (RR: 5,04; IC 95%: 3,13-8,10), mortalidad materna (RR: 22,3; IC 95%: 2,88-172), parto prematuro (RR: 1,59; IC 95%: 1,30-1,94), parto prematuro médicamente indicado (RR: 1,97; IC 95%: 1,56-2,51), índice de morbilidad neonatal grave (RR: 2,66; IC 95%: 1,69-4,18) e índice de morbilidad y mortalidad perinatal grave (RR: 2,14; IC 95%: 1,66-2,75). Las mujeres asintomáticas con diagnóstico de covid-19 presentaron un riesgo levemente mayor de preeclampsia (RR: 1,63; IC 95%: 1,01-2,63). De los casos de covid-19, el 13% de sus neonatos dieron positivo.

La transmisión vertical (periparto y uterina) genera en el neonato enfermedad leve o asintomática (15).

Otro metanálisis (16) con 40 estudios concluye que los resultados materno-fetales mundiales han empeorado durante la pandemia de covid-19, con un aumento en

muerres maternas, mortinatos, embarazos ectópicos rotos y depresión materna. Algunos resultados muestran una disparidad considerable entre entornos de recursos altos y bajos. El mismo comparó la mortalidad materna de 168.295 embarazos durante y 198.993 antes de la pandemia, con una OR de 1,37 (IC 95%: 1,22-1,53).

Un estudio en Inglaterra (17) con 3500 embarazadas infectadas con covid-19 (sobre 340.000 nacimientos) mostró mayor nacimiento pretérmino (OR: 2,17, IC 95%: 1,96-2,42; $p < 0,001$) y muerte fetal (OR: 2,21, IC 95%: 1,58-3,11; $p < 0,001$), prevalencia de preeclampsia/eclampsia (OR: 1,55, IC 95%: 1,29-1,85; $p < 0,001$), cesárea de urgencia (OR: 1,63, IC 95%: 1,51-1,76; $p < 0,001$) en las embarazadas con covid-19.

Según un informe publicado el 2 de junio de 2021 por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires (PBA) (18), se comunicó que la letalidad por covid-19 en personas gestantes o puérperas duplica aquella de las personas no gestantes del mismo grupo etario (15 a 49 años), mientras que el porcentaje de letalidad acumulada para las personas gestantes o puérperas es del 0,47%, para el otro grupo es del 0,19% (con datos procesados al 31 de mayo de 2021). Por su parte, la tasa de letalidad para el total de mujeres, sin distinción de edad ni gestación, es del 2,13%.

La letalidad en personas gestantes o puérperas ha variado significativamente entre la primera ola y la segunda ola de la pandemia. En la primera ola fallecieron 14 mujeres gestantes o puérperas en ocho meses (la tasa de letalidad fue del 0,3%). El grupo etario por década con mayor letalidad fue el de 40 a 49 años, con una tasa del 1,2%, muy distante del grupo etario de 30 a 39 años, donde la tasa fue del 0,35%.

En la segunda ola fallecieron 20 mujeres gestantes o puérperas (tasa de letalidad del 0,85%). La letalidad en la segunda ola supera el 183% la de la primera ola. El grupo etario por década con mayor letalidad es, en la actualidad, el de 30 a 39 años, con una tasa del 1,49%, seguido por el de 40 a 49 años, que tiene una tasa del 1,32%. Lamentablemente, se registró la primera muerte materna por covid-19 en adolescentes (18 años). Respecto de la edad, el 53% tenía 31 años o menos. El 67% estaba cursando el tercer trimestre, el 26%; el segundo trimestre; el 6%, el puerperio, y el 9%, sin datos. El 42% no presentaba comorbilidades. Hubo 42% de prematuridad y 19% de muerte fetal.

Hasta esa fecha se han registrado en la provincia de Buenos Aires 184 casos de morbilidad severa, en los que la media de edad es 29 años (edad mínima: 14, edad máxima: 46). El 40% de los casos corresponde a la franja etaria de 20 a 29 años. En el momento del cuadro severo, el 40% de las mujeres registradas estaban en el tercer trimestre de embarazo y el 32%, en el puerperio, o sea que el 72% se encontraba finalizando la gestación o con la gesta finalizada. En relación con la presencia de

comorbilidades, el 43% no registraba ninguna. Respecto de los criterios de gravedad clínica, el 37% presentó neumonía severa, el 30% requirió internación en UTI y el 13% necesitó asistencia respiratoria mecánica. El 2,2% presentó fallo multiorgánico y el mismo porcentaje, trombosis. En relación con el resultado del embarazo, el 14% de las mujeres con cuadros severos tuvo parto prematuro, el 6,5% fue muerte fetal y el 1,6% abortó. El 3,8% de estas mujeres falleció.

Respecto de los resultados perinatales se destaca que si se considera el quinquenio 2015-2019, la prematuridad para el total de PBA fue del 8,8% (19). A partir de los datos del seguimiento realizado desde la Dirección Provincial de Equidad de Género en Salud (DPEGS), a los recién nacidos confirmados con covid-19, la prematuridad alcanza el 26%. Acerca de la mortalidad en personas recién nacidas fallecidas, la tasa de personas recién nacidas fallecidas en 2019 para la provincia de Buenos Aires fue del 6 por mil (0,6%) (19). La tasa específica de personas recién nacidas fallecidas confirmadas con covid-19 durante 2020 fue del 4,4% (Fuente: SISA).

Estudios prospectivos ya han descrito una respuesta inmune inducida por la vacuna del SARS-CoV-2 en personas embarazadas y lactantes similar a la observada en mujeres no embarazadas, con títulos de anticuerpos incluso más altos que los inducidos por la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo. Las respuestas inmunitarias inducidas por vacunas fueron significativamente mayores que la respuesta a la infección natural. La transferencia inmunológica a los recién nacidos se produjo a través de la placenta y la leche materna (20).

En EE.UU., más de 100.000 mujeres embarazadas han sido vacunadas, principalmente con las vacunas de Pfizer, Moderna y Janssen y no se han identificado problemas de seguridad.

Aunque las personas embarazadas fueron excluidas de los ensayos clínicos iniciales de las vacunas autorizadas, estos ensayos proporcionan información sobre los efectos adversos no relacionados con el embarazo que es importante que las personas embarazadas consideren antes de la vacunación. Las mujeres menores de 50 años deben recibir asesoramiento. Por ejemplo, es probable que la vacuna de Oxford-AstraZeneca conlleve un riesgo algo mayor de enfermedad trombótica, pese a que hay que sopesar beneficios y este potencial riesgo. La vacuna de Oxford-AstraZeneca fue aplicada a miles de mujeres embarazadas en el Reino Unido, y no se comunicaron eventos adversos serios con mayor frecuencia en esta población. Con respecto a las complicaciones protrombóticas que podrían atribuirse a esta vacuna, no ha habido reportes de este evento en mujeres embarazadas. El panel de expertos de hematología del Reino Unido anunció que no hay evidencia de que las personas con historia previa de trombosis y/o estados protrombóticos como lo es el embarazo tengan mayor riesgo de

trombosis asociado a esta vacuna. De todos modos, este país recomienda a esta población vacunas con plataforma de ARNm por tener mayor evidencia de seguridad disponible a la fecha de dicha publicación (15).

El 16 de abril de 2021 el Colegio Real de Ginecología y Obstetricia de Reino Unido (RCOG) se ha convertido en la primera sociedad científica en recomendar la vacunación universal en embarazadas como grupo de riesgo, argumentando que “la covid-19 en estas mujeres podría tener graves consecuencias, ya que hay un riesgo incrementado de hospitalizaciones, complicaciones y riesgo de terminar en una unidad de cuidados intensivos, particularmente en el segundo y tercer trimestre” (21).

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomiendan que todas las embarazadas accedan a las vacunas para la covid-19, independientemente de si tienen o no factores de riesgo para enfermedad grave. Igual postura ha tomado la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología.

Tanto los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC) como la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA), ambos de EE.UU., alientan a las mujeres embarazadas que hayan optado por recibir la vacuna a que se inscriban en el programa V-Safe, una aplicación para teléfonos celulares de los CDC que realiza el seguimiento y rastreo de eventos adversos mediante mensajes de texto (22).

Recomendaciones sobre la ampliación de la vacunación

Sobre la base de:

- La consideración de la seguridad de la vacuna (ya sea por asumir la ausencia de contraindicación para indicarla en otros grupos de personas gestantes, por la falta de reportes de eventos adversos serios en las mismas, y por el perfil habitual de seguridad de las vacunas, y a sabiendas de que no se trata de una vacuna de virus vivos atenuados), además de la evidencia de transferencia de anticuerpos al feto (23).
- La evidencia (si bien aún no robusta) de reducción de la letalidad, y de la buena respuesta en términos de inmunidad.

El 5 de junio de 2021, el Comité de Covid-19 de la SAM emitió su recomendación:

Ampliar la indicación de vacunación en personas gestantes y en el puerperio independientemente de que sea personal esencial y/o grupo de riesgo, siempre en un proceso de decisiones compartidas, donde el profesional debe conversar con la persona gestante o en puerperio y explicarle los potenciales beneficios y riesgos.

Diez días después, el 15 de junio de 2021, el Consejo Federal de Salud (COFESA) llegó al mismo consenso: recomendar la vacunación de personas gestantes sin condiciones de riesgo.

Referencias bibliográficas

1. Batschke N. El aumento de muertes en embarazadas por covid-19 inquieta a Brasil. 28 de abril de 2021. https://www.swissinfo.ch/spa/coronavirus-brasil--previsi%C3%B3n-_el-aumento-de-muertes-en-embarazadas-por-covid-19-inquieta-a-brasil/46573216. [Último acceso: junio de 2021.]
2. Etienne C. COVID-19 ocasiona impactos “devastadores” en las mujeres, afirma la Directora de la OPS. 26 de mayo de 2021. <https://www.paho.org/es/noticias/26-5-2021-covid-19-ocasiona-impactos-devastadores-mujeres-afirma-directora-ops>. [Último acceso: junio de 2021.]
3. Allotey J, Strallings E, Bonet M y col. Manifestaciones clínicas, factores de riesgo y resultados maternos y perinatales de la enfermedad por coronavirus 2019 en el embarazo: revisión sistemática y metanálisis de vida. *BMJ* 2020;370:m3320. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
4. Gabrieli D, Cahen-Peretz A, Shimonovitz T, et al. Thromboembolic events in pregnant and puerperal women after COVID-19 lockdowns: A retrospective cohort study. *Int J Gynaecol Obstet* 2021, 2 de junio. doi: 10.1002/ijgo.13777
5. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized women giving birth with and without COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021;181:714-7
6. Ahlberg M, Neovius M, Saltvedt S, et al. Association of SARS-CoV-2 test status and pregnancy outcomes. *JAMA* 2020;324:1782-85
7. Pineles BL, Alamo IC, Farooq N, et al. Racial-ethnic disparities and pregnancy outcomes in SARS-CoV-2 infection in a universally-tested cohort in Houston, Texas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;254:329-30
8. Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, et al. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. *JAMA* 2020;324:705-6
9. Handley SC, Mullin AM, Elovitz MA, et al. Changes in preterm birth phenotypes and stillbirth at 2 Philadelphia hospitals during the SARS-CoV-2 pandemic, March-June 2020. *JAMA* 2021;325:87-9
10. Stowe J, Smith H, Thurland K, et al. Stillbirths during the COVID-19 pandemic in England, April-June 2020. *JAMA* 2021;325:86-7.
11. Kingsley JP, Vijay PK, Kumaresan J, Sathiakumar N. The changing aspects of motherhood in face of the COVID-19 pandemic in low- and middle-income countries. *Matern Child Health J* 2021;25:15-21
12. Nachega JB, Sam-Agudu NA, Budhram S, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection in pregnancy on maternal and neonatal outcomes in Africa: an AFREhealth call for evidence through multicountry research collaboration. *Am J Trop Med Hyg* 2020;104:461-5

13. Cupul-Uicab LA, Hernández-Mariano JA, Vázquez-Salas A y col. Covid-19 durante el embarazo: revisión rápida y metaanálisis. *Salud Pública de México* 2021;63:242-52
14. Villar J, Ariff S, Gunler R, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 Infection The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050. [Publicación electrónica: 22 de abril de 2021.]
15. Wang EW, Parchem JG, Atmar RL, Clark EH. SARS-CoV-2 Vaccination during pregnancy: A complex decision. *Open Forum Infect Dis* 2021 May;8(5):ofab180
16. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2021. [Publicación electrónica: 31 de marzo de 2021.] [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00079-6)
17. Guroi-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.016>
18. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Situación epidemiológica de covid-19 en las personas gestantes o puérperas en la provincia de Buenos Aires. <https://portal-coronavirus.gba.gob.ar/sites/default/files/INFORMECOVIDPGestantesyRN24junio21Final.pdf>. [Último acceso: junio de 2021.]
19. Fuente: Dirección de Estadísticas e Información de la Salud (DIS-DEIS)
20. Gray KB, Bordt EA, Atyeo C, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.07.21253094v1>. [Último acceso: junio de 2021.]
21. Inatal. Vacuna contra el coronavirus en embarazo o lactancia: ¿es recomendable? [Publicación electrónica: 22 de abril de 2021.] <https://inatal.org/noticias/el-articulo-del-especialista/608-vacuna-contra-el-coronavirus-durante-el-embarazo-o-la-lactancia-es-recomendable.html>. [Último acceso: junio de 2021.]
22. CDC. COVID-19 vaccines while pregnant or breastfeeding: CDC updated: May 14, 2021: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html> [Último acceso: junio de 2021.]
23. Flannery D, Gouma, S, Dhudasia MB, et al. Assessment of maternal and neonatal cord blood SARS-CoV-2 antibodies and placental transfer ratios. *JAMA Pediatr*. [Publicación electrónica: 29 de enero de 2021.] doi:10.1001/jamapediatrics.2021.0038