



Vacunación contra COVID-19 y embarazo

Vaccination against COVID-19 and pregnancy

Carla Lorena Macchia-de Sánchez ¹, Vivian Tatiana Villalba-Vizcaíno ²

1. Universidad del Magdalena. Santa Marta, Colombia. Correo: cmacchia@unimagdalena.edu.co - <https://orcid.org/0000-0003-2822-2943>
2. Universidad del Magdalena. Santa Marta, Colombia. Correo: vvillalba@unimagdalena.edu.co - <https://orcid.org/0000-0002-0281-2796>

Tipología: Artículo de reflexión

Para citar este artículo: Macchia-de Sánchez CL, Villalba-Vizcaíno VT. Vacunación contra COVID-19 y embarazo. Duazary. 2021 julio; 18(3): 309-320. Doi: <https://doi.org/10.21676/2389783X.4247>

Recibido en febrero 18 de 2021

Aceptado en mayo 20 de 2021

Publicado en línea en agosto 03 de 2021

RESUMEN

Palabras

clave: vacunas; esquemas de inmunización; embarazo; lactancia materna; infecciones por coronavirus.

Las vacunas constituyen un hito de la medicina. Con ellas se ha podido reducir la carga de las enfermedades infecciosas, logrando incluso la erradicación de algunas de ellas. Desde finales del año 2019 surgió un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2, el cual ha generado millones de muertes en el mundo y múltiples afectaciones económicas. Por esta razón es imperiosa la producción e implementación de una vacuna eficaz como una herramienta de prevención primaria. En esta carrera se han desarrollado varios modelos de vacunas que superaron las primeras fases de ensayos clínicos, dentro de los cuales no han sido incluidas pacientes embarazadas. Pese a la carencia de evidencia en referencia a esta población, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y varias asociaciones de ginecología recomiendan actualmente considerar la vacunación en grupos de alto riesgo, como sería el caso de las trabajadoras de la salud. El presente artículo pretende mostrar los aspectos relevantes de la vacunación en embarazadas y las recomendaciones actuales a la luz de los conceptos relacionados con la inmunidad en embarazo.

ABSTRACT

Keywords:

Vaccines; Immunization schedule; Pregnancy; Breast Feeding; COVID-19.

Vaccines are a milestone in medicine, which had reduced the burden of infectious diseases even achieving the eradication of some of them. Since the end of 2019, a new coronavirus named SARS-CoV-2 has emerged. This virus generated millions of deaths in the world and multiple economic effects. That is why the production and implementation of an effective vaccine as a primary prevention tool is imperative. In this journey, several vaccine models have been developed, that passed the first phases of clinical trials, although pregnant patients have not been included in those studies. Despite the lack of evidence, the World Health Organization (WHO) and several gynecological associations currently recommend considering vaccination in high-risk population, like health workers. This article aims to show the relevant aspects of vaccination in pregnant women, and the recommendations under the light of the concepts related to immunity in pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La inmunidad se constituye en la resistencia que tiene un ser vivo cuando es expuesto a ciertos microorganismos o sustancias potencialmente dañinas. Comprende diversos mecanismos que pueden ser activados de forma natural o, como en el caso de las vacunas, de manera artificial. Estas últimas son capaces de lograr la inmunización del individuo sin generar infección.

La vacunación ha sido indudablemente uno de los hitos de la historia de la medicina debido a su alto impacto en la prevención y en la reducción de la carga de las enfermedades, así como en el aumento de la expectativa de vida de la población¹. El término “vacuna” fue acuñado a partir de los experimentos de Edward Jenner (1749-1823), quien inoculó pacientes con el virus de viruela bovina y en sus trabajos reportó que algunos de los sujetos no reaccionaban a la variolización. Estos tenían el antecedente de infección pasada con la viruela bovina.

Desde sus inicios, las vacunas han generado dudas y controversias en la población. Sin embargo, y habiendo transcurrido más de 300 años, ha quedado demostrada su eficacia con la reducción de las cargas relacionadas con las enfermedades². Así pues, existen diferentes plataformas para el desarrollo de vacunas. Las más antiguas se basan en la inactivación o atenuación de los microorganismos completos por diferentes métodos. Con ello se garantiza mantener la inmunogenicidad, es decir, la capacidad para inducir la activación de la respuesta inmune sin producir infección ni daño. Ahora, gracias a los recientes avances en la biología molecular, microbiología e inmunología, se ha logrado desarrollar plataformas novedosas, iniciando con las vacunas de partes, que consisten en un fragmento del microorganismo que se considera el inmunógeno principal, y finalmente las vacunas moleculares de ácidos nucleicos^{3,4}.

Luego del brote generado por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 a fines del 2019, y debido al impacto mundial producto de la pandemia, los esfuerzos en investigación se orientaron especialmente al desarrollo de vacunas con el objetivo de intentar

contener la propagación de la enfermedad. Hasta la fecha se tiene registro de más de 200 vacunas experimentales de diversas plataformas, muchas de las cuales ya se encuentran en fase clínica. La tecnología más reciente utiliza nanopartículas lipídicas junto con ARNm viral, aunque también se encuentran en ensayo vacunas elaboradas con virus inactivado, virus vivo atenuado, vectores virales y proteínas recombinantes, entre otras⁵. En la actualidad, a más de un año de la declaración de la pandemia, la conformación del cuerpo de evidencia requiere de una mayor cantidad de estudios, con mayor número de pacientes, y especialmente una vigilancia en el tiempo de la etapa posvacunal⁶.

Es preciso mencionar que esta carrera mancomunada y contrarreloj también ha generado consideraciones ético-legales. Es así como inicialmente ciertos grupos, entre los que se encuentran gestantes y niños, no fueron incluidos en los ensayos clínicos. La consecuente limitación de la información disponible llevó a efectuar recomendaciones preliminares que intentaron sopesar riesgos y beneficios⁷.

Los primeros datos en cuanto a eficacia y seguridad provinieron de experimentos en animales durante la etapa preclínica de los desarrollos. Durante esta fase se evaluó la seguridad de las vacunas candidatas y su capacidad inmunogénica. Las vacunas actualmente disponibles, con uso aprobado de emergencia, no han mostrado evidencia de toxicidad para la fertilidad o la reproducción en los animales en esta etapa⁸.

Más adelante, y ya en fase clínica, algunas publicaciones dieron cuenta de la exposición vacunal inadvertida en gestaciones tempranas, sin informarse un incremento en la frecuencia de complicaciones obstétricas respecto de la población general. También se ha informado la presencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en sangre de cordón, en productos nacidos de madres previamente vacunadas, y en la leche materna. El primer caso documentado corresponde a una trabajadora de la salud en los Estados Unidos, quien había recibido la primera dosis de la vacuna Moderna (ARNm) cursando 36 semanas de gestación. A las 39 semanas, y con prueba de

reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativa para COVID-19, dio a luz un producto saludable, nacido por parto vaginal espontáneo. Con el objetivo de estudiar la presencia de inmunoglobulinas tipo G (IgG) contra el SARS-CoV-2, se obtuvo una muestra de sangre de cordón. Se empleó una proteína recombinante que representa el dominio de unión al receptor del antígeno S (RBD), y mediante electroquimioluminiscencia (ECLIA) se efectuó determinación cuantitativa de anticuerpos, que resultó en 1,31 U/mL. En el puerperio, y cumpliendo el protocolo de 28 días, la madre recibió segunda dosis de la vacuna⁹.

Ante la limitada evidencia, considerar la inclusión de las gestantes en la vacunación frente a COVID-19 requiere también una observancia del impacto viral en la salud materno-fetal. Estudios observacionales sugirieron un incremento del riesgo para enfermedad severa en embarazadas sintomáticas con COVID-19, incluso luego de ajustar por edad, raza, etnia y comorbilidades. También se reportó mayor frecuencia de partos pretérmino e ingreso a unidad de cuidado intensivo neonatal. Esto subrayó la importancia de la prevención, el asesoramiento y la consulta médica precoz en las gestantes, con el fin de evitar la infección o mitigar su progresión clínica¹⁰. En Colombia, el Instituto Nacional de la Salud (INS), en el boletín epidemiológico de la semana 53 del 2020, informó la ocurrencia de 577 muertes maternas a lo largo de ese año, lo que representa un incremento del 36,3% respecto del año anterior. Dentro de las causas de muerte, la hemorragia obstétrica se ubicó en primer lugar (15,9%), seguida por el trastorno hipertensivo asociado al embarazo (13,7%) y, en tercer lugar, la neumonía por COVID-19, configurando el 12% del total de fallecimientos¹¹.

Finalmente, y atendiendo al contexto global actual, otra de las variables que ameritan ser sopesadas es la disponibilidad efectiva de los preparados vacunales, que posibilite una amplia cobertura de la población objetivo. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado una estrategia enfocada en grupos de priorización, ubicando en primer término a los trabajadores de la salud con alto riesgo de exposición, para continuar luego en orden descendente por grupos etarios, y considerando de manera preferente los pacientes

con comorbilidades. Asimismo, y como parte de una estrategia colaborativa global, se ha puesto en marcha el denominado Acelerador de Acceso a las Herramientas contra COVID-19 (ACT). En esta línea se ha desarrollado el mecanismo COVAX, liderado por la Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI), la Alianza para las Vacunas (GAVI), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (Unicef), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS.

Teniendo en cuenta lo expuesto, es lógico cuestionarse si es recomendable la vacunación de la embarazada y qué factores eventualmente podrían influir en este proceso. Este escrito pretende contribuir con las reflexiones alrededor del tema de la vacunación, en especial en mujeres embarazadas frente a la evidencia disponible.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron las palabras clave de la lista de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para el idioma español y del Medical Subject Headings (MeSH) para el idioma inglés. Con base en los términos definidos, se efectuó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos electrónicas (Web Of Science, Medline PubMed, Cochrane, Scopus), así como de material de texto impreso en la base Access Medicine. Se consultaron páginas oficiales de organismos nacionales e internacionales: OMS, Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos (RCOG), Ministerio de Salud de Israel, Ministerio de Salud Argentina, Federación Brasileña de Asociaciones de Ginecología y Obstetricia (Febrasgo), Ministerio de Salud de Chile, Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (Fecolsog), entre otras. También se consultaron informes del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y aplicativos en línea como POS Pópuli y el registro de datos de productos (registros Invima).

Una vez organizado el material obtenido y después de revisar la literatura, por deliberación y consenso

entre las autoras se seleccionaron las publicaciones consideradas de mayor relevancia y rigor científico. El presente escrito es una reflexión basada en la evidencia disponible hasta el momento, la cual fue extraída de las bases de datos y repositorios consultados, y a partir de cuya revisión se generan opiniones propias de las autoras. La elaboración de este manuscrito no representó riesgo, puesto que no se ha realizado ninguna investigación ni intervención directa en el ser humano.

RESULTADOS

Desde diciembre de 2019 un brote infeccioso provocado por el virus SARS-CoV-2 se extendió rápidamente, llevando al mundo a la pandemia actual. Este tema y las características del nuevo coronavirus han sido objeto de frecuentes publicaciones. Así, se logró describir el agente infeccioso, su epidemiología y las similitudes con otros coronavirus. Además, al lograr la información de la secuencia viral completa, se reconoció su homología con SARS-CoV, causante del síndrome respiratorio agudo grave, y con MERS-CoV, vinculado al desarrollo del síndrome respiratorio de Oriente Medio. Esto facilitó los avances en el diseño e implementación de los modelos de vacunas, recorriéndose las diferentes fases de investigación rigurosa (tabla 1).

Con el apoyo de los entes reguladores, y gracias a la experiencia acumulada por los brotes producidos por coronavirus similares, los tiempos transitados en dichas fases de ensayos clínicos fueron notablemente abreviados. Varios candidatos a vacunas han logrado llegar a la fase 3 de ensayos clínicos para evaluar la eficacia y los eventos adversos (tabla 2)¹². Todo lo anterior ha resaltado la importancia de la divulgación científica abierta, reafirmando que los fines comunes siempre son puntos de encuentro en el campo de la ciencia.

Tabla 1. Fases de los ensayos clínicos.

Fase 1	Luego de haber superado la fase experimental en animales, donde se evalúa eficacia y seguridad, se ingresa en fase 1 del ensayo clínico. Son los primeros estudios en humanos. Involucran pocos participantes, generalmente entre 20 y 80. Se estudia la farmacología del agente en el humano.
Fase 2	En esta fase se continúa evaluando eficacia y seguridad. Se prueban dosis. Involucran entre 100 y 300 participantes.
Fase 3	Al llegar a fase 3 se realiza un estudio aleatorizado donde se compara el nuevo tratamiento con el tratamiento estándar. Aquí se evalúa efectividad y se recogen datos de efectos colaterales.
Fase 4	Durante esta fase se observa la eventual aparición de efectos adversos. Son estudios que se realizan cuando el agente ya cuenta con la aprobación de los entes reguladores y se encuentra comercializado. Involucra un número grande de pacientes.

Fuente: elaboración propia basada en Bhide *et al*¹³.

Teniendo en cuenta el alto riesgo de contagio y la ausencia de tratamientos específicos, sumado a la crisis mundial, se aprobó el uso de emergencia de los candidatos vacunales como forma de reducir la posibilidad de complicaciones causadas por el virus, y en aras de contener su diseminación. Los datos preliminares para obtener la aprobación de uso de emergencia son prometedores; sin embargo, y como se mencionó, ciertas poblaciones no fueron incluidas en los estudios, tales como menores de 18 años y mujeres embarazadas, entre otros. Esto significa que en el momento no existe evidencia que respalde la vacunación sistemática en estos grupos.

Adicionalmente, dado el poco tiempo de desarrollo de los ensayos y de la misma evolución de la pandemia, hay ciertos datos que aún no se conocen con precisión, como por ejemplo la cantidad y el tiempo de permanencia de los anticuerpos inducidos por la infección natural o por la vacuna. Esto genera interrogantes respecto a la importancia y costo-efectividad de determinar la seroconversión previamente a la vacunación, de forma que se logre el anhelado efecto rebaño¹⁴.

Tabla 2. Algunas vacunas candidatas frente al COVID-19 en fase 3 de ensayo clínico a la fecha.

Desarrollador	Plataforma	Ruta de administración y dosis	Fase de ensayo clínico actual
Sinovac Research and Development Co., Ltd.	Virus inactivado	Intramuscular, 2 dosis (días 0 y 14)	Fase 3
Sinopharm + China National Biotec Group Co. + Wuhan Institute of Biological Products	Virus inactivado	Intramuscular, 2 dosis (días 0 y 21)	Fase 3
Sinopharm + China National Biotec Group Co + Beijing Institute of Biological Products	Virus inactivado	Intramuscular, 2 dosis (días 0 y 21)	Fase 3
AstraZeneca + Oxford University	Vector viral	Intramuscular, 2 dosis (días 0 y 28)	Fase 3
CanSino Biologics Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Vector viral	Intramuscular, 1 dosis	Fase 3
Gamaleya Research Institute + Health Ministry of the Russian Federation	Vector viral	Intramuscular, 2 dosis (días 0 y 21)	Fase 3
Janssen Pharmaceutical	Vector viral	Intramuscular, dosis única o 2 dosis (días 0 y 56)	Fase 3
Novavax	Subunidad proteica	Intramuscular, 2 dosis (días 0 y 21)	Fase 3
Moderna + National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Vacuna ARN	Intramuscular, 2 dosis (días 0 y 28)	Fase 3
Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma	Vacuna ARN	Intramuscular, 2 dosis (días 0 y 21)	Fase 3
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical + Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Subunidad proteica	Intramuscular, 2 o 3 dosis (días 0 y 28 o días 0, 28 y 56)	Fase 3
CureVac AG	Vacuna ARN	Intramuscular, 2 dosis (días 0 y 28)	Fase 3
Institute of Medical Biology + Chinese Academy of Medical Sciences	Virus inactivado	Intramuscular, 2 dosis (días 0 y 28)	Fase 3
Bharat Biotech International Limited	Virus inactivado	Intramuscular, 2 dosis (días 0 y 14)	Fase 3
Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	Subunidad proteica	Intramuscular, 2 dosis (días 0 y 21)	Fase 2/3
COVAXX + United Biomedical Inc.	Subunidad proteica	Intramuscular, 2 dosis (días 0 y 28)	Fase 2/3

Fuente: elaboración propia basada en los reportes periódicos de la OMS¹².

Vacunación durante el embarazo

Durante la gestación se produce una adaptación del sistema inmune materno, con cambios en la respuesta celular y humoral, tendientes fundamentalmente a permitir el desarrollo adecuado del producto, a pesar de los aloantígenos expresados. Esta tolerancia inmunológica se va desarrollando desde etapas tempranas e involucra modificaciones en la respuesta local, a nivel de la interfase útero-placentaria, y también sistémica. Se define la condición de la gestante como un estado de inmuoadaptación, mas no de inmunosupresión¹⁵.

De manera general, se puede afirmar que la inmunización de la gestante implica la protección del feto por dos situaciones específicas: primero, la prevención del desarrollo de una enfermedad severa en la madre y, segundo, la protección del feto gracias al paso transplacentario de IgG¹⁶. Las recomendaciones de inmunización durante la gestación resaltan la necesidad de usar vacunas muertas, inactivadas o de partes dado que no tendrían potencial de reactivación ni de infección, a diferencia de las vacunas vivas¹⁷. Para el caso de nuevas vacunas, se requieren ensayos clínicos que consideren los resultados tanto para la madre como para el feto de acuerdo con las características fisiológicas propias de este estado. Esto requiere observancia de dosis, regímenes y otros elementos importantes para determinar la respuesta a una vacuna en el contexto del embarazo¹⁸.

Las guías de práctica clínica del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia recomiendan durante el embarazo aplicar la vacuna contra la influenza estacional empleando virus inactivos, a partir de la semana 14 de gestación (dosis única). Igualmente, se sugiere vacunar con toxoide tetánico en mujeres nunca vacunadas, con un esquema 0-1-6 a 12 meses. Luego de las 26 semanas se aconseja sustituir una dosis de Td por la Tdap (toxoides y *Bordetella pertussis*). No se recomienda vacunar a las gestantes de manera rutinaria contra la hepatitis B, ni contra la fiebre amarilla¹⁹.

Vacunas contra COVID-19 y embarazo

La pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 ha generado una necesidad urgente de evaluar terapéuticas para la recuperación de los enfermos y, a su vez, desarrollar vacunas a fin de controlar la propagación viral. Por esto, a la fecha se cuenta con reportes de eficacia en fase 3 de los ensayos clínicos de las vacunas: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford y AstraZeneca), Sputnik V (Gamaleya Research Institute) y BBIBP-CorV (Sinopharm). Estas han obtenido la aprobación para uso de emergencia, pero continúan los ensayos clínicos en fase 3 para demostrar cifras completas de eficacia y seguridad^{20,21}. A finales de febrero pasado, la FDA de Estados Unidos aprobó también el uso de emergencia de la vacuna Janssen, de Johnson & Johnson, sumándose de esta manera a las ya distribuidas de Pfizer y Moderna en este país.

Como se señaló, las embarazadas conforman un grupo especial, no solo por la adaptación inmunológica, sino por los cambios fisiológicos propios de la gestación que involucran diferentes sistemas, como el respiratorio y el cardiovascular, lo que amerita considerar su potencial vulnerabilidad ante una enfermedad severa²². De manera global, los reportes indican que entre 8-11% de las gestantes con infección por SARS-CoV-2 requieren hospitalización. Una revisión sistemática publicada por Allotey *et al.*²³ halló menor frecuencia de fiebre y mialgia en las embarazadas con la infección comparadas con las no gestantes. Asimismo, un porcentaje mayor de estas pacientes requirió atención en cuidados intensivos y ventilación invasiva²³. Por otra parte, existen reportes de incremento en la frecuencia de partos pretérmino en embarazadas que, cursando el segundo o tercer trimestre, presentaron infección por coronavirus. Esto fue observado tanto en las pacientes con enfermedad leve como en aquellas hospitalizadas con enfermedad severa²⁴. Un estudio prospectivo multicéntrico llevado a cabo por el Grupo Español de Emergencias Obstétricas (Spanish Obstetric Emergency Group), que comparó pacientes asintomáticas negativas y positivas para infección por SARS-CoV-2, halló en estas últimas una mayor

frecuencia de ruptura prematura de membranas de término (OR 1,88, IC95% 1,13-3,11; $p=0,015$) y mayor porcentaje de admisiones en unidades de cuidado intensivo neonatal²⁵.

Para la OMS, las embarazadas de mayor edad, con obesidad y presencia de comorbilidades, como hipertensión y diabetes, representan grupos de riesgo para el desarrollo de enfermedad severa. Buscando dar respuesta a los interrogantes existentes, la OMS ha venido trabajando un protocolo de investigación estandarizado que pueda ser adaptado a los diferentes contextos donde se desee utilizar. Se pretende de esta manera realizar un seguimiento longitudinal de cohorte, examinando resultados materno-neonatales frente a la infección por SARS-CoV-2. La actualización más reciente de dicho protocolo fue publicada en diciembre de 2020 y se encuentra disponible en línea para su consulta²⁶.

El ACOG, a través del Grupo de Expertos en Inmunización, Enfermedades Infecciosas y Salud Pública, en colaboración con otros destacados investigadores, publicó a finales de diciembre pasado ciertas recomendaciones sobre las dos vacunas para las cuales la FDA en Estados Unidos había autorizado primeramente su uso de emergencia (EUA: *Emergency Use Authorization*): la vacuna Pfizer-BioNTech mRNA (BNT162b2) y la vacuna Moderna mRNA-1273¹⁹. En este documento se aconsejó no excluir del esquema de vacunación a las gestantes y mujeres en periodo de lactancia que integrasen los grupos de prioridad recomendados por el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) del CDC²⁷.

Posteriormente, a principios de marzo de 2021, un nuevo documento incluyó además la vacuna en una sola dosis Janssen Biotech (Johnson & Johnson) Ad26.COVS. De manera análoga en Canadá, donde hasta la fecha se autorizó la aplicación de las vacunas de Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca y Janssen, se ha sugerido no excluir del esquema a gestantes y mujeres amamantando que, por su exposición o presencia de comorbilidades, representen grupos de alto riesgo²⁸.

En el Reino Unido, el Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (Joint Committee on

Vaccination and Immunisation, JCVI), luego de analizar el impacto de la pandemia en el país, datos relativos a la exposición laboral, información surgida de los ensayos clínicos en fase 3 para las vacunas Pfizer-BioNTech mRNA y AstraZeneca, entre otras, publicó el pasado 30 de diciembre un comunicado independiente con recomendaciones generales para grupos de riesgo. Para elaborar dicho documento también se consideraron los resultados de la aplicación de modelos matemáticos con relación al potencial impacto de los programas de vacunación. El Comité destaca que, si bien los datos disponibles no indicarían problemas de seguridad o daño al embarazo, no existe a la fecha evidencia suficiente que permita recomendar la utilización rutinaria de dichas vacunas durante la gestación. A pesar de esto, el JCVI ubica en una situación especial a las gestantes y madres lactantes que integran grupos de alto riesgo, señalando que cabe allí la discusión acerca de la vacunación, y recomendando que la decisión final sea tomada por la paciente²⁹.

Según datos globales del observatorio Our World in Data de la Universidad de Oxford, Chile se destacó con la mayor tasa de dosis por 100 habitantes dentro de la población priorizada durante la primera quincena de marzo, superando a Israel, que aún mantiene la vanguardia en lo que se refiere a dosis acumuladas. Este último país, que inició la campaña de vacunación el pasado 19 de diciembre aplicando la vacuna Pfizer, también recomendó vacunar a la población de gestantes, especialmente a las de alto riesgo^{30,31}.

En América Latina, organismos oficiales y asociaciones científicas también subrayan la ausencia de datos provenientes de ensayos clínicos en la población obstétrica. En Chile, por ejemplo, a través del portal oficial del Ministerio de Salud, se informa a la población que aún no se dispone de evidencia que avale la inoculación en gestantes o madres lactantes³². En Brasil, la Comisión Nacional Especializada en Vacunas de la Febrasgo, con la autorización de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), señala que, una vez evaluados los riesgos y beneficios, puede ofrecerse la vacunación frente a COVID-19 a las gestantes pertenecientes a grupos de alto riesgo, recalando la importancia de una decisión compartida entre la mujer y su médico prescriptor³³.

En Argentina, por su parte, se comenzó a aplicar desde fines de diciembre la denominada vacuna rusa Sputnik V. En el primer documento emitido por la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles dependientes del Ministerio de Salud, y que contenía los lineamientos técnicos para la campaña de vacunación, se señalaba que el embarazo y la lactancia constituían contraindicaciones para la administración de la vacuna debido a la ausencia de estudios de eficacia y seguridad. Posteriormente, y a través de un memorándum, la Dirección Nacional de Control de Enfermedades Transmisibles actualizó las situaciones especiales en la población objetivo por vacunar, informando que podrían optar por vacunarse las mujeres gestantes o lactantes, pacientes inmunocomprometidos o con patologías autoinmunes, que integrasen grupos de riesgo^{34,35}.

En Colombia, a través del Ministerio de Salud y Protección Social de la República se comunicó oportunamente el inicio de la campaña de vacunación que iba a desarrollarse por etapas, dando prioridad a los trabajadores de la salud en estrecho contacto con pacientes con COVID-19 y a los adultos mayores, para luego proseguir vacunando otros grupos definidos. Hasta la fecha las gestantes no se encuentran incluidas en los grupos de priorización³⁶. En este sentido, la Fecolsog, a través de su Comité de Salud Materna y Perinatal, se ha pronunciado. En un documento elaborado y socializado recientemente, la Federación recomienda “generar un espacio de discusión entre las autoridades sanitarias, los profesionales de la salud y las usuarias del sistema de salud para involucrar a las gestantes dentro de la vacunación [...] La decisión final de aceptar la vacuna debe ser de la gestante, basada en la información disponible hasta el momento de la entrevista, sus condiciones médicas y los riesgos y beneficios reportados en la literatura para el tipo de vacuna disponible”.

Por su parte, la FIGO, a la cual se adscriben diferentes sociedades científicas del mundo, a través de una reciente publicación respalda ofrecer la vacuna contra la COVID-19 a todas las gestantes y mujeres lactantes (no solo a las que integran grupos de riesgo), aludiendo a los potenciales beneficios de

la vacunación. Para la FIGO esta decisión debería ser informada y discutida con el profesional de la salud, considerando elementos como el nivel de circulación comunitaria viral, la potencial eficacia de la vacuna, la ausencia de datos específicos de la vacunación en gestantes, los riesgos y/o potencial severidad de COVID-19 en la madre y el feto, así como el momento para realizar la vacunación durante el embarazo³⁷.

Según evaluaciones de la OMS y hasta la fecha, las vacunas AstraZeneca/Oxford, Johnson & Johnson, Moderna, Pfizer-BioNTech, y más recientemente Synopharm, han cumplido con los criterios para autorizar su uso de emergencia. Si bien las primeras etapas de los desarrollos no incluyeron gestantes y niños, ya se han iniciado varios estudios que buscan determinar la eficacia y seguridad en estos grupos. En Estados Unidos, por ejemplo, y bajo el monitoreo del CDC, se ha abierto una base de registro denominada “V-Safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry”, que recoge la información de personas vacunadas desde los 30 días previos a la última regla y durante el embarazo. A la fecha de la presente publicación, más de 110.000 participantes indicaron encontrarse en estado de gravidez en el momento de recibir la vacuna. El CDC continúa inscribiendo participantes elegibles y analizando los datos preliminares a fin de presentarlos al Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP)³⁸.

Actualmente, la OMS recomienda poner en consideración la vacunación en gestantes y mujeres en periodo de lactancia que integren grupos de alto riesgo. Luego de efectuada la vacunación, la lactancia no debería ser discontinuada. La OMS aconseja, asimismo, posterior a la vacunación, esperar un lapso no inferior a los 2-3 meses para buscar un embarazo^{39,40}.

CONSIDERACIONES FINALES

La pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 ha generado gran carga de enfermedad debido a sus implicancias en términos de mortalidad, afectación psicoafectiva y detrimento socioeconómico, entre otros. A la fecha de la elaboración del presente manuscrito, el total de personas en el mundo reportadas como infectadas superaba la cifra de

160.299.000, siendo el número de muertes contabilizadas superior a los 3.330.000. Si bien un porcentaje importante de pacientes permanece asintomático, otros evolucionan a una presentación clínica y, eventualmente, a una enfermedad inmunológica de mayor severidad, en ciertos casos fatal. Aún no se cuenta con un tratamiento farmacológico específico, habiéndose ensayado diferentes estrategias, como plasma de convaleciente, y el desarrollo de nuevos antivirales⁴¹.

Como se describió, existen varios tipos de vacunas, las cuales funcionan de maneras diferentes. La observación de los efectos de dichas vacunas en modelos experimentales en animales no ha mostrado daño durante el embarazo. A su vez, la experiencia previa con otras vacunas como la de influenza o la Td, que se aplican durante la gestación, ayudan a comprender efectos y a analizar la seguridad.

La evidencia actualmente disponible de los candidatos vacunales se deriva de estudios que no incluyeron a la población gestante, ni a los menores de 18 años. Sin embargo, como se esbozó previamente, los modelos de vacunas no utilizan microorganismos vivos atenuados, los cuales estarían contraindicados en el embarazo. Adicionalmente, los datos de biodisponibilidad, distribución y efectos del vehículo que hace parte de la vacuna no se conocen en las embarazadas y no son predecibles dadas las modificaciones gravídicas fisiológicas. La vacunación en la gestación plantea también un dilema ético, puesto que no se trata simplemente de consentir sobre el propio cuerpo, sino que debe además considerarse el producto en formación. A la fecha, tampoco se dispone de datos sobre los efectos de la vacunación en la lactancia materna⁴². Por lo anterior, es importante que la paciente embarazada se asesore de profesionales calificados a fin de tomar una decisión informada.

CONCLUSIÓN

A la fecha, la vacunación frente a la COVID-19 en el embarazo y en mujeres en etapa de lactancia continúa siendo discutida en el mundo. Esto se fundamenta en la ausencia de ensayos clínicos que

respalden decisiones basadas en la evidencia en este grupo de pacientes. El debate sigue abierto, y las recomendaciones son provisorias, toda vez que se robustece el cuerpo de la evidencia científica a medida que se transita la pandemia.

DECLARACIÓN SOBRE CONFLICTO DE INTERÉS

Las autoras manifiestan que no tienen conflicto de intereses, y que lo anteriormente escrito se basa en publicaciones revisadas.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Ambas autoras manifiestan haber contribuido sustancialmente en el proceso de recolección y análisis crítico de la información, redacción del manuscrito, y aprobación de su versión final.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iwasaki A, Omer SB. Why and How Vaccines Work. *Cell*. 2020; 183(2): 290-5. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.040>
2. Helfert SM. Historical Aspects of Immunization and Vaccine Safety Communication. *Curr Drug Saf*. 2015; 10(1): 5-8. Doi: <http://dx.doi.org/10.2174/157488631001150407103723>
3. Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Annals of Medicine*. 2018; 50(2): 110-20. Doi: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2017.1407035>
4. Baxter D. Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing. *Occupational Medicine*. 2007; 57(8): 552-6. <https://dx.doi.org/10.1093/occmed/kqm110>
5. To K, Sridhar S, Chiu K, Hung D, Li X, Hung I, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerging Microbes and Infections*. 2021; 10(1): 507-35. Doi: <https://dx.doi.org/10.1080/22221751.2021.1898291>

6. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know [published correction appears in *Obstet Gynecol*. 2021 May 1;137(5):962]. *Obstet Gynecol*. 2021; 137(3): 408-14. Doi: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004290>
7. Beigi RH, Krubiner C, Jamieson DJ, Lyerly AD, Hughes B, Riley L, et al. The need for inclusion of pregnant women in COVID-19 vaccine trials. *Vaccine*. 2021; 39(6): 868-70. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.074>
8. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). COVID-19 Fases de desarrollo de una vacuna [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-fases-desarrollo-vacuna>
9. Gilbert P, Rudnick C. Newborn antibodies to SARS-CoV-2 detected in cord blood after maternal vaccination—a case report. *BMC Pediatrics*. 2021; 21: 138. Doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12887-021-02618-y>
10. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(44): 1641-7. Doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>
11. Instituto Nacional de Salud (INS). Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica 53. 27 de diciembre de 2020 al 2 de enero de 2021 [Internet]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_53.pdf
12. World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. 12 febrero 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
13. Bhide A, Shah PS, Acharya G. A simplified guide to randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018; 97(4): 380-7. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13309>
14. Anaya J, González J, Villalba-Vizcaíno V, Patiño P, Rengifo C, Trillos C, et al. Inmunidad y vacunación contra la COVID-19. *Medicina [revista en la Internet]*. 2021; 42(4): 522-7. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1558>
15. Macchia-de Sánchez C, Sánchez-Flórez J. Inmunología de la tiroides en la gestación y el posparto. *Perinatología y Reproducción Humana*. 2019; 33: 14-22. Doi: <http://dx.doi.org/10.24875/per.m19000003>
16. Nassar AH, Visser GHA, Nicholson WK, Ramasauskaite D, Kim YH, Barnea ER, et al. FIGO Statement: Vaccination in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021; 152(2): 139-43. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13456>
17. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Update on Immunization and Pregnancy: Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination [Internet]. 2018; 131(741): 1188-91. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/09/update-on-immunization-and-pregnancy-tetanus-diphtheria-and-pertussis-vaccination>
18. Vress D. Future vaccinations in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021. (En prensa). Doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.03.009>
19. Ministerio de Salud y Protección Social. Guías de Práctica Clínica para la Prevención, Detección Temprana y Tratamiento de las Complicaciones del Embarazo, Parto o Puerperio. Para uso de Profesionales de Salud. 2013. Guías No. 11-15 [Internet]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/

Conv_500/GPC_embarazo/gpc_embarazo_profesio
nales.aspx

20. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities. Guidance for Industry and Other Stakeholders [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-medical-products-and-related-authorities>

21. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaccinating Pregnant and Lactating Patients Against COVID 19. Practice Advisory [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19>

22. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021; 101(1): 303-18. Doi: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>

23. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed).* 2020; 370: m3320. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3320>

24. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, Lewis EL, Galang RR, Oduyebo T, 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 Morbidity and Mortality Weekly Report* [revista en la Internet]. 2020; 69(44): 1635-40. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6944e2.htm>

25. Cruz-Lemini M, Ferriols E, de la Cruz ML, Caño A, Begoña M, Prats P, et al. Obstetric Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Asymptomatic Pregnant Women. *Viruses.* 2021; 13(1): 112. Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/v13010112>

26. World Health Organization. Generic protocol: a prospective cohort study investigating maternal, pregnancy and neonatal outcomes for women and neonates infected with SARS-CoV-2, 2 December 2020 version 2.6 [Internet]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337325>

27. Dooling K, Marin M, Wallace M, McClung N, Chamberland M, Lee GM, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Updated Interim Recommendation for Allocation of COVID-19 Vaccine — United States, December 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [revista en la Internet]. 2021; 69(5152): 1657-60. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm695152e2.htm>

28. Poliquin V, Castillo E, Boucoiran I, Wong J, Watson H, Yudin M, et al. SOGC Statement on COVID-19 Vaccination in Pregnancy [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.sogc.org/common/Uploaded%20files/Latest%20News/SOGC_Statement_COVID-19_Vaccination_in_Pregnancy.pdf

29. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on priority groups for COVID-19 vaccination [Internet]. 2020. p. 1-45. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224864/JCVI_Code_of_Practice_revision_2013_-_final.pdf

30. Our World in Data. Coronavirus Pandemic Data Explorer - Our World in Data [Internet] [citado 17 Feb 2021]. Disponible en: https://ourworldindata.org/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2021-01-01..latest&country=USA~ISR~GBR~ARE~OWID_WRL~EuropeanUnion~BRA~CHN~IDN~BGD~RUS~MEX~CHL~COL~ARG®ion=World&vaccinationsMetric=true&interval=total&perCapita=true&smoothing=0&pickerMetric=total_vaccinations_per_hundred&pickerSort=desc

31. Ministerio de Salud Israel. Vaccinating Women who are Planning a Pregnancy, Pregnant or Breastfeeding with the COVID-19 Vaccine –

- Clarification | Ministry of Health [Internet]. 2021 [citado 15 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.gov.il/en/Departments/news/28012021-03>
32. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Preguntas y respuestas sobre vacunación COVID-19 [Internet]. 2021 [citado 14 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/preguntas-y-respuestas-sobre-vacunacion-covid-19/>
33. Febrasgo. Recomendação Febrasgo na Vacinação de gestantes e lactantes contra COVID-19 [Internet]. 2021 [citado 14 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1207-recomendacao-febrasgo-na-vacinacao-gestantes-e-lactantes-contra-covid-19>
34. Ministerio de Salud Argentina. Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-12/covid19-lineamientos-tecnicos-para-campania-nacional-de-vacunacion-contra-covid19.pdf>
35. Ministerio de Salud Argentina. Dirección Nacional de Control de Enfermedades Transmisibles. Memorandum Sputnik V: Actualización sobre situaciones especiales en la población objetivo a vacunar [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.gba.gob.ar/saludprovincia/noticias/personas_embarazadas_en_periodo_de_lactancia_o_inmunocomprometidas_ya_pueden
36. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 109 de 2021 por el cual se adopta el Plan Nacional de Vacunación contra el COVID-19 y se dictan otras disposiciones (Ene 29 2021). Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/decreto-109-de-2021.pdf>
37. International Federation of Gynecology and Obstetrics. COVID-19 Vaccination for Pregnant and Breastfeeding Women [Internet]. Disponible en: <https://www.igo.org/covid-19-vaccination-pregnant-and-breastfeeding-women>
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). V-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>
39. World Health Organization. Who can take the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine? [Internet] [citado 14 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>
40. World Health Organization. The Moderna COVID-19 (mRNA-1273) vaccine: what you need to know [Internet]. 2021 [citado 14 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know>
41. Varghese PM, Tsolaki AG, Yasmin H, Shastri A, Ferluga J, Vatish M, et al. Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies. *Immunobiology*. 2020; 225(6): 152008. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2020.152008>
42. Salmún D. Investigación clínica en el embarazo: Un llamado a participar en el cambio de paradigma - Parte I. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* [revista en la Internet]. 2019; 2(4): 74-81. Disponible en: http://www.sarda.org.ar/images/2019/2019-2_1_Editorial.pdf