

Vacunas contra COVID-19 y embarazo: Lo que los obstetras necesitan saber

Sonja A. Rasmussen, MD, MS, Colleen F. Kelley, MD, MPH, John P. Horton, MD, y
Denise J. Jamieson, MD,

[Obstet Gynecol.](#) 2021 Mar; 137(3): 408–414.

Resumen

Las vacunas contra la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) han comenzado a distribuirse en los Estados Unidos y a ofrecerse inicialmente a grupos prioritarios, incluido el personal de atención médica y las personas que viven en centros de atención a largo plazo. Se necesita orientación sobre si las personas embarazadas deben recibir una vacuna COVID-19. Debido a que las personas embarazadas fueron excluidas de los ensayos clínicos de fase 3 iniciales de las vacunas COVID-19, se dispone de datos limitados sobre su eficacia y seguridad durante el embarazo. Una vez que se completen los estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo, se espera que algunas empresas lleven a cabo ensayos clínicos en personas embarazadas. Hasta entonces, las personas embarazadas y sus obstetras deberán utilizar los datos disponibles para sopesar los beneficios y riesgos de las vacunas COVID-19. Los aspectos que se deben considerar al asesorar a las embarazadas incluyen datos de estudios en animales y embarazos expuestos inadvertidamente durante los ensayos clínicos de vacunas cuando estén disponibles, riesgos potenciales para el embarazo de la reactogenicidad de la vacuna, momento de la vacunación durante el embarazo, evidencia de seguridad de otras vacunas durante el embarazo, riesgo de complicaciones por COVID-19 debido al embarazo y las condiciones subyacentes de la persona embarazada, y riesgo de exposición al coronavirus 2 (SARS-CoV-2), síndrome respiratorio agudo severo, y potencial de mitigación del riesgo.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal han publicado guías que respaldan la oferta de la vacuna COVID-19 a las personas embarazadas. A medida que se disponga de información adicional de los ensayos clínicos y de los datos recopilados sobre embarazadas vacunadas, será fundamental que los obstetras se mantengan actualizados con esta información.

Menos de un año después de la identificación del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se están comenzando a distribuir vacunas seguras y efectivas en los Estados Unidos, con la esperanza de poner fin a la pandemia de COVID-19. Aquí resumimos lo que se sabe actualmente sobre las vacunas COVID-19 y su uso durante el embarazo.

VACUNAS COVID-19 Y EL PROCESO DE APROBACIÓN DE VACUNAS EN ESTADOS UNIDOS

Seis candidatos a vacunas líderes han recibido algún tipo de apoyo del gobierno federal a través de Operation Warp Speed, la asociación entre el gobierno de EE. UU. Y la industria farmacéutica; de estos, dos son candidatos a vacuna basados en ARN mensajero (ARNm), dos se basan en vectores virales y dos son proteínas recombinantes fabricadas en un sistema de baculovirus (virus de ADN que infecta células de insectos) que se co-formulan con adyuvantes (sustancias que se agregan a las vacunas para estimular la respuesta inmune). A partir del 13 de diciembre de 2020, se han presentado solicitudes de Autorización de uso de emergencia (EUA) a la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para las dos vacunas candidatas basadas en ARNm; las otras vacunas aún no han completado el proceso de ensayo clínico.

La Autorización de uso de emergencia es una autoridad otorgada a la FDA para permitir el uso de productos médicos no aprobados en una emergencia de salud pública para diagnosticar, tratar o prevenir afecciones graves o potencialmente mortales cuando no existen alternativas adecuadas, aprobadas y disponibles. El proceso de EUA generalmente se considera menos riguroso que la aprobación total de la FDA a través de una Solicitud de licencia de productos biológicos, la FDA emitió una guía en octubre de 2020 que establece un estándar más alto para las vacunas COVID-19, dado que se usarían en grandes poblaciones de gente. En su orientación, la FDA recomendó que, para la emisión de una EUA, la evidencia debería ser similar a la de la aprobación total: los beneficios de la vacuna deberían superar sus riesgos según los datos de al menos una fase 3 bien diseñada. ensayo clínico (un ensayo en el que los participantes se asignan al azar para recibir un nuevo producto o un placebo) que demostró la seguridad y eficacia de la vacuna de una manera clara y convincente.

Se requieren varios niveles de revisión antes de la autorización y distribución de una vacuna contra COVID-19. El primer nivel de revisión lo realiza la Junta de Monitoreo de Seguridad y Datos del ensayo clínico, un panel de científicos independientes seleccionados para revisar la evidencia del ensayo clínico de fase 3. A continuación, los datos son revisados por científicos de carrera en la FDA, seguidos de una revisión por el Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC), un comité asesor independiente de la FDA, antes de la emisión de la EUA. Después de la emisión de una EUA por parte de la FDA, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP), un comité asesor independiente de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), revisa el EUA y proporciona recomendaciones para las poblaciones a vacunar. Debido a que se cree que la demanda de vacunas COVID-19 excede inicialmente la oferta, el ACIP publicó recomendaciones provisionales el 3 de diciembre de 2020, dando prioridad al personal de atención médica y a las personas que viven en centros de atención a largo plazo para ser los primeros en recibir vacunas contra COVID-19.

Las seis vacunas candidatas desarrolladas contra COVID-19 utilizan diferentes tecnologías. La mayoría de las vacunas aprobadas anteriormente funcionan introduciendo un antígeno en el cuerpo para producir una respuesta inmunitaria. El antígeno puede ser un agente infeccioso que

ha sido inactivado o una proteína purificada del agente infeccioso. Por el contrario, las vacunas de ARNm de COVID-19 desarrolladas por Pfizer-BioNTech y Moderna funcionan al transportar la información genética necesaria para fabricar la proteína de espiga de SARS-CoV-2, la proteína que se encuentra en la superficie del virus. Una vez que la vacuna se inyecta en las células musculares, fabrican la proteína de espiga, que es reconocida por el sistema inmunológico. El ARNm nunca entra en el núcleo y, por lo tanto, no se integra en el ADN; en cuestión de horas o días, el ARNm se degrada en el citoplasma celular. Las vacunas desarrolladas por AstraZeneca – Oxford y Janssen – Johnson y Johnson utilizan un vector viral modificado para administrar la proteína de espiga de SARS-CoV-2 en las células, que luego desencadena una respuesta inmunitaria. La vacuna AstraZeneca-Oxford usa un adenovirus de chimpancé que ha sido modificado para que no pueda replicarse, mientras que la vacuna Janssen-Johnson y Johnson usa un adenovirus humano 26 que también ha sido modificado para no replicarse. El vector adenovirus 26 se usó anteriormente para hacer una vacuna exitosa contra el Ébola. Las vacunas desarrolladas por Novavax y GSK – Sanofi son vacunas de subunidades de proteínas en las que se utiliza un baculovirus para producir la proteína recombinante en células de insectos. Ambas vacunas se mezclarán con adyuvantes para estimular la respuesta inmune. El enfoque de la subunidad de proteínas se ha utilizado para fabricar otras vacunas de uso común (p. Ej., tipos de vacunas contra la influenza, la hepatitis B y el virus del papiloma humano).

VACUNAS COVID-19 Y EMBARAZO

Como ha sucedido hasta ahora con las vacunas COVID-19, tradicionalmente las personas embarazadas han sido excluidas de los ensayos clínicos de nuevos medicamentos y vacunas debido a preocupaciones sobre los efectos en el feto. Sin embargo, en los últimos años, las agencias federales han reconocido los desafíos de este enfoque. En 2013, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de los Institutos Nacionales de Salud estableció un panel de expertos que desarrolló pautas para el diseño de protocolos y la evaluación de la seguridad para los ensayos clínicos realizados en personas embarazadas. En 2018, la FDA publicó un borrador de guía que proporciona un marco para consideración de la inclusión de personas embarazadas en ensayos clínicos. También en 2018, el Grupo de Trabajo sobre Investigaciones Específicas para Mujeres Embarazadas y Mujeres Lactantes, un grupo federal establecido para asesorar a la Secretaría de Salud y Servicios Humanos, reconoció que, *“la inclusión de mujeres embarazadas y mujeres lactantes en los ensayos clínicos es esencial, a menos que existan razones científicas convincentes para su exclusión”*.

A pesar del reconocimiento de la necesidad de incluir a las personas embarazadas en los ensayos clínicos, la velocidad con la que se desarrollaron las vacunas COVID-19 y se llevaron a cabo los ensayos impidió la inclusión de las personas embarazadas.

En una guía publicada en junio de 2020, la FDA recomendó que las compañías farmacéuticas lleven a cabo estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo antes de inscribir a las personas embarazadas o que no eviten activamente el embarazo en sus ensayos.

Los estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo, que generalmente utilizan animales para

evaluar los efectos potenciales de un nuevo medicamento o vacuna en el espectro completo de reproducción, aún no se han completado para ninguna de las vacunas COVID-19, a excepción de la vacuna Moderna, que presentó los resultados a la FDA el 4 de diciembre de 2020; por lo tanto, las personas embarazadas aún no se han inscrito. Se espera que en un futuro próximo se envíe a la FDA un informe preliminar de los estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo de la vacuna Pfizer-BioNTech. Según los documentos informativos del VRBPAC sobre la vacuna Moderna, 8 se realizó un estudio combinado de desarrollo, perinatal y posnatal en ratas y no mostró efectos adversos sobre la reproducción femenina, el desarrollo fetal o embrionario o el desarrollo posnatal. Se prevé que los ensayos clínicos sobre la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna COVID-19 para embarazadas podrían comenzar en enero de 2021. Debido a que la vacuna ya ha demostrado ser eficaz en adultos y adolescentes mayores de 16 años, los ensayos pueden utilizar correlatos de inmunidad (por ejemplo, anticuerpos neutralizantes) en lugar de la adquisición de COVID-19 como resultado.

Algunas compañías que desarrollaron vacunas COVID-19 pueden planear incluir a personas embarazadas en ensayos clínicos en el futuro, pero todos los estudios actuales no solo excluyeron a las participantes embarazadas, sino que solicitaron la confirmación de un plan de anticoncepción durante semanas o meses después de la inyección. Por tanto, actualmente se dispone de muy poca información sobre la seguridad y la eficacia en el embarazo.

Al 14 de noviembre, Pfizer informó que había 23 personas embarazadas inscritas inadvertidamente en su ensayo clínico, incluidas 12 en el grupo de la vacuna; estos embarazos están en curso.

Moderna informó de 13 embarazos en su ensayo clínico, incluidos seis en el grupo de la vacuna y siete en el grupo de placebo. Los embarazos expuestos a la vacuna están en curso.

El ACIP de los CDC publicó una guía provisional que recomienda que se incluya al personal de atención médica en la fase inicial para recibir la vacuna debido al alto riesgo de exposición. Dado que aproximadamente el 75% de la fuerza laboral de atención médica son mujeres, los CDC estiman que aproximadamente 300,000 miembros del personal de atención médica podrían estar embarazadas o recientemente en el posparto en el momento de la implementación de la vacuna.

La gran mayoría de las vacunas están permitidas durante el embarazo cuando se considera que el beneficio de la vacuna supera el riesgo potencial. Desafortunadamente, aparte del pequeño número de exposiciones inadvertidas durante el embarazo informadas en los ensayos clínicos recientes de la vacuna COVID-19, no hay experiencia previa con mujeres embarazadas para las vacunas de ARNm, el tipo de vacunas que primero estuvo disponible en los Estados Unidos. Sin embargo, no hay razón para esperar que las vacunas de ARNm funcionen de manera diferente en personas embarazadas que en otros adultos. Como suele ocurrir con las vacunas, los datos sobre las vacunas de ARNm de Pfizer-BioNTech muestran reatogenicidad en una proporción de pacientes, con fiebre, fatiga, dolor de cabeza, escalofríos y dolores musculares y articulares.

Se produjo fiebre (38 ° C o más) en el 3,7% de los participantes después de la dosis 1 y en el 15,8% después de la dosis 2 de las vacunas de ARNm de Pfizer-BioNTech en personas de 18 a 55 años en

los ensayos clínicos. Recién nacidos de embarazadas con fiebre. en su primer trimestre de embarazo se ha demostrado que tienen un mayor riesgo de ciertos tipos de defectos congénitos, aunque el riesgo absoluto es pequeño. Los riesgos asociados con la fiebre parecen reducirse con la medicación antipirética. Se recomienda el uso juicioso de medicamentos antipiréticos después de la vacunación, dadas las posibles preocupaciones que se han planteado sobre el uso de acetaminofén durante el embarazo, así como las preocupaciones sobre si los medicamentos antipiréticos podrían disminuir la eficacia de la vacuna.

Las recomendaciones del ACIP son usar medicamentos antipiréticos para el tratamiento en lugar de para la profilaxis. Según lo que se sabe acerca de cómo las vacunas de ARNm actúan localmente (en el lugar de la inyección) y el sistema linfático las degrada y elimina rápidamente, se cree que la probabilidad de que la vacuna alcance y cruce la placenta es baja.

La reunión VRBPAC para discutir la vacuna Pfizer – BioNTech se llevó a cabo el 10 de diciembre de 2020, y la reunión para discutir la vacuna Moderna fue programada el 17 de diciembre de 2020. En la reunión del 10 de diciembre, VRBPAC votó a favor de apoyar una EUA para la Pfizer – BioNTech, y al día siguiente, la FDA anunció una EUA para esta vacuna. En una rueda de prensa celebrada el 12 de diciembre de 2020, el Dr. Peter Marks, Director del Centro de Evaluación e Investigación Biológica de la FDA, señaló que, dado que las personas embarazadas no estaban inscritas en los ensayos clínicos de vacunas, no había datos suficientes para hacer una recomendación. ; sin embargo, afirmó, *"será algo que los proveedores deberán considerar de forma individual para los pacientes"*. 14 El 12 de diciembre de 2020, el ACIP de los CDC votó para recomendar la vacuna Pfizer-BioNTech contra COVID-19 para personas de 16 años de edad y mayores en la población de EE. UU., según la EUA de la FDA, una recomendación que fue posteriormente aceptada por el Director de los CDC.

El ACIP señaló que las personas que forman parte de un grupo recomendado para recibir la vacuna COVID-19 (por ejemplo, personal de atención médica) que están embarazadas pueden optar por vacunarse y que una conversación con su obstetra podría ayudarlas a tomar una decisión informada.

ASESORAMIENTO A LAS PERSONAS EMBARAZADAS SOBRE LAS VACUNAS COVID-19

Al sopesar los riesgos y beneficios de la vacunación COVID-19, se deben considerar varios aspectos (Cuadro 1). El obstetra debe revisar lo que se sabe de los estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo en animales con respecto a la vacuna (cuando esté disponible) y los datos limitados sobre los resultados de las personas embarazadas expuestas inadvertidamente a la vacuna durante los ensayos clínicos. Otro tema que se discutirá son los riesgos de la enfermedad COVID-19 para una persona embarazada y el feto. Los datos actuales sugieren que las mujeres embarazadas tienen más probabilidades de ser ingresadas en una unidad de cuidados intensivos, requerir ventilación invasiva, recibir oxigenación por membrana extracorpórea y morir que las mujeres no

embarazadas en edad reproductiva. Los efectos sobre el feto no se comprenden completamente. Puede ocurrir transmisión intrauterina, pero parece ser rara; sin embargo, los datos sugieren que los recién nacidos de personas con infección por SARS-CoV-2 pueden tener más probabilidades de nacer prematuramente.

El riesgo de complicaciones para la embarazada en función de factores distintos del embarazo también debe tenerse en cuenta: ¿la persona tiene una afección subyacente (por ejemplo, diabetes, obesidad o enfermedad cardíaca) que podría aumentar el riesgo de complicaciones graves por COVID-19?

Otra consideración es si el riesgo de contraer la infección puede mitigarse. Las personas embarazadas que pueden minimizar su exposición a personas con infección por SARS-CoV-2 (por ejemplo, aquellas que pueden trabajar desde casa) tienen menos riesgo. También se debe considerar si existe un riesgo de exposición para los niños que puedan contraer la infección en las escuelas u otros entornos.

El momento oportuno durante el embarazo es otra consideración. Dada la reactividad de la vacuna, incluida la fiebre, la vacunación en el primer trimestre podría aumentar el riesgo de defectos del tubo neural y otros defectos congénitos. Además, es más probable que las exposiciones al comienzo del embarazo provoquen resultados adversos. Sin embargo, los riesgos de reactividad de la vacuna en la persona embarazada y el feto deben sopesarse frente a los riesgos del COVID-19 en sí. Será necesaria la recopilación de datos sobre las personas que recibieron una vacuna COVID-19 durante el embarazo para proporcionar información que oriente las futuras recomendaciones de vacunas con respecto al embarazo. Pfizer Inc. se ha comprometido a realizar estudios observacionales posteriores a la autorización sobre el uso de vacunas en varias poblaciones, incluidas las personas embarazadas.

En resumen, las personas embarazadas y sus obstetras deberán utilizar los datos limitados disponibles para sopesar los beneficios y riesgos de la vacuna COVID-19 durante el embarazo, teniendo en cuenta el riesgo específico de la paciente de exposición al SARS-CoV-2. Los CDC, 15 ACOG, 17 y SMFM16 han publicado guías que respaldan la oferta de vacunas COVID-19 a las personas embarazadas. A medida que se disponga de información adicional de los ensayos clínicos y de los datos recopilados sobre personas embarazadas vacunadas fuera de los ensayos clínicos, será fundamental que los obstetras se mantengan actualizados con la información más reciente de las agencias federales (por ejemplo, CDC y FDA) y organizaciones profesionales, que se actualizarán periódicamente.

El 18 de diciembre de 2020, la FDA emitió un EUA para la vacuna Moderna COVID-19.²³ El ACIP de los CDC se reunió el 19 de diciembre de 2020 y aprobó una recomendación para la vacuna Moderna COVID-19 para personas de 18 años de edad y mayor.

Consideraciones para asesorar a las personas embarazadas con respecto a la vacunación contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)

- Datos de estudios en animales (una vez que estén disponibles los estudios de toxicología del desarrollo y la reproducción).
- Falta de datos sobre embarazos durante los ensayos clínicos de vacunas.
- Riesgos de reactogenicidad de la vacuna, incluida fiebre; el tratamiento con medicamentos antipiréticos (p. ej., acetaminofén) podría reducir este riesgo.
- Momento de la vacunación planificada durante el embarazo.
- Amplia evidencia de la seguridad de otras vacunas durante el embarazo.
- Riesgo de complicaciones de COVID-19 debido al embarazo (mayor riesgo para la persona embarazada de enfermedad grave y muerte).
- Riesgo de complicaciones de COVID-19 debido a afecciones subyacentes (p. ej., diabetes, obesidad, enfermedad cardíaca).
- Riesgo de COVID-19 para el feto o el recién nacido (la transmisión intrauterina es rara, pero el parto prematuro parece estar aumentado)
- Riesgo de exposición al SARS-CoV-2 y potencial de mitigación con el trabajo desde casa, el uso de máscaras y el distanciamiento físico

Referencia:

Sonja A. Rasmussen, MD, MS, Colleen F. Kelley, MD, MPH, John P. Horton, MD, and Denise J. Jamieson, MD, MPH
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy
What Obstetricians Need to Know
Obstet Gynecol. 2021 Mar; 137(3): 408–414.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884084/>