

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE INVESTIGACION EN SALUD

Opinión técnica

Uso de vacunas contra COVID-19 en embarazadas y mujeres que lactan

José Eduardo Oliva¹, Susana Zelaya², Rhina Domínguez³

¹Master en Epidemiología, Infectólogo Pediatra, Doctor en Medicina, Unidad de Investigación en Salud, Instituto Nacional de Salud

²Master en Salud Pública, Doctora en Medicina, Unidad de Investigación en Salud, Instituto Nacional de Salud

³Master Epidemiología Clínica, Doctora en Medicina, Jefa del Unidad de Investigación en Salud, Instituto Nacional de Salud

Contexto

Aunque la evidencia sugiere que las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave¹⁻⁶, estas fueron excluidas tanto de los ensayos clínicos aleatorizados iniciales, como de la vacunación sistemática contra el virus⁷. Sin embargo, posteriormente, se demostró en estudios con modelos animales, mujeres embarazadas y mujeres que lactan, que no hay efectos deletéreos para el binomio al aplicar la vacuna durante el embarazo o la lactancia⁸⁻¹³. Lo anterior, tomando en cuenta que los beneficios de su aplicación sobrepasan los riesgos¹⁴.

Que vacunas se han utilizado y que efectividad han tenido

Las vacunas ARNm-1273 de Moderna, BNT162b2 de Pfizer/BioNTech y la vacuna vectorizada Ad26.COVS.2 de Johnson & Johnson/Janssen, son las tres vacunas que a la fecha se han utilizado en mujeres embarazadas y mujeres que lactan, obteniendo en general una inmunogenicidad similar a la obtenida en mujeres vacunadas no embarazadas¹³⁻¹⁹. Un estudio reportó que, a pesar de haberse inducido inmunidad humoral en mujeres embarazadas al recibir BNT162b2 de Pfizer/BioNTech, los títulos de anticuerpos fueron más bajos en comparación con los de las mujeres vacunadas no embarazadas²⁰.

Se ha observado, en mujeres embarazadas que recibieron la vacuna ARNm-1273 de Moderna o la BNT162b2 de Pfizer/BioNTech, una reducción en los títulos de anticuerpos de unión y anticuerpos de neutralización, contra las variantes de interés B.1.1.7 y B.1.351 del SARS-CoV-2, pero las respuestas de las células T se conservaron contra estas variantes virales¹⁸. Se ha observado el mismo fenómeno en mujeres no embarazadas al ser vacunadas contra la COVID-19.

Efectos adversos de la vacunación contra COVID-19 durante el embarazo

El dolor en el lugar de la inyección se ha registrado con más frecuencia en las embarazadas que en las mujeres no embarazadas, mientras que el dolor de cabeza, la mialgia, los escalofríos y la fiebre, se han notificado con menor frecuencia^{21,22}. Algunos resultados neonatales se han reportado esporádicamente (<10%): parto prematuro, tamaño pequeño para la edad gestacional y aborto espontáneo^{21,23,24}. No se han reportado muertes neonatales²³. En general, la inmunización contra la COVID-19 durante cualquier etapa del embarazo no se ha asociado a resultados maternos adversos y ha reducido el riesgo de resultados adversos neonatales por la enfermedad^{20,25}.

Cuando vacunar a la embarazada contra COVID-19

No hay pruebas sólidas para determinar el momento idóneo para vacunar durante el embarazo. Las vacunas se han utilizado en los tres trimestres del embarazo. Existen cinco estudios publicados al respecto, cuatro de los cuales son análisis secundarios de bases de datos (*Centers for Disease Control and Prevention v-safe Covid-19 Vaccine Pregnancy Registry, Vaccine Safety Datalink, Vaccine Adverse Event Reporting System, Shaare Zedek Medical Center y Bikur Holim Medical Center*). De estos, dos no encontraron un mayor riesgo de aborto espontáneo en las embarazadas que recibieron una vacuna ARNm contra la COVID-19 justo antes o durante las primeras etapas del embarazo (antes de las 20 semanas)^{26,27} y dos no encontraron problemas de seguridad para las embarazadas que recibieron una vacuna ARNm contra la COVID-19 al final del embarazo^{21,25}. El quinto es un estudio de casos y controles (utilizando la vacuna de Pfizer/BioNTech) que concluye que la vacuna es segura en cualquier etapa del embarazo²⁰.

Actualmente, las directrices sobre cuando vacunar a la embarazada contra COVID-19 se basan en opiniones de expertos²⁸⁻³² que sugieren que, las embarazadas podrían optar por retrasar su vacuna una vez transcurridas las primeras 12 semanas de gestación, que es el período durante el cual el embrión o el feto es más vulnerable a los teratógenos.

Las mujeres embarazadas tienen más probabilidades de enfermarse gravemente en comparación con las mujeres no embarazadas y tienen un mayor riesgo de que su bebé nazca prematuramente si desarrollan COVID-19 durante el tercer trimestre^{21,33}. Por lo tanto, es razonable apuntar a recibir la vacuna antes del tercer trimestre, teniendo en cuenta que se necesita tiempo para que se desarrolle la inmunidad y, la protección es mayor después de la segunda dosis de la vacuna. La demostración que la transferencia de anticuerpos está correlacionada con el tiempo que transcurre desde la vacunación hasta el parto, determinará a futuro, el momento óptimo de vacunación contra la COVID-19 en las mujeres embarazadas³⁴.

Traspaso de anticuerpos de mujeres embarazadas vacunadas a sus recién nacidos

Diversos estudios han demostrado títulos de anticuerpos séricos inducidos por las vacunas ARNm contra la COVID-19 en mujeres embarazadas y mujeres lactantes, incluyendo la presencia de estos en la leche materna^{12,18,35-37}, aunque aún no se ha establecido que exista inmunización a través de la lactancia³⁸.

La mayoría de las mujeres embarazadas que reciben alguna vacuna ARNm contra la COVID-19 durante el tercer trimestre del embarazo, presenta transferencia transplacentaria de IgG al lactante^{34,39}. En general, los niveles de IgG en los recién nacidos son cercanos a los niveles maternos. Un hallazgo novedoso es el hecho que la tasa de transferencia parece aumentar con la latencia de la vacunación (tiempo transcurrido desde la vacunación de la embarazada hasta el parto). Estos datos sugieren, al menos en las embarazadas en el tercer trimestre, que una vacunación más temprana puede producir una mayor inmunidad infantil, sin embargo, este hecho aún requiere más estudio^{10,18,40}.

Cobertura de vacunación contra COVID-19 en mujeres embarazadas

A nivel mundial las políticas sobre la vacunación contra COVID-19 durante el embarazo varían ampliamente: 41 países recomiendan no hacerlo, 91 países tienen políticas que permiten que al menos algunas personas embarazadas reciban las vacunas y de estos, 45 permiten o recomiendan ampliamente la vacunación durante el embarazo⁴¹.

Conclusiones

La evidencia sobre la seguridad y la eficacia de las vacunas ARNm (ARNm-1273 de Moderna y BNT162b2 de Pfizer/BioNTech) y la vacuna Ad26.COVS.2 de Johnson & Johnson/Janssen contra COVID-19 durante el embarazo, va en aumento. Los datos sugieren que los beneficios de recibir cualquiera de estas tres vacunas superan cualquier riesgo de su aplicación durante el embarazo. Por lo anterior, se sugiere ofrecer la posibilidad a las mujeres embarazadas de vacunarse con cualquiera de las vacunas ARNm o con la vacuna Ad26.COVS.2.

Aunque algunos estudios muestran que no se incrementa el riesgo de efectos adversos al utilizar las vacunas en etapas tempranas del embarazo, estos consisten en análisis secundarios de bases de datos, por lo que deben interpretarse con cautela. La opinión de expertos coincide en que las vacunas contra la COVID-19 se apliquen después del periodo de embriogénesis.

Se sugiere ofrecer cualquier vacuna contra la COVID-19 a toda mujer que lacta.

Referencias bibliográficas

1. 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):868–870. doi: [10.1016/j.vaccine.2020.12.074](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.074)
2. Zambrano L. 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. *US Dep Health Hum Serv Dis Control Prev. MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-1647. doi: [10.15585/mmwr.mm6944e3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3)
3. Vlachodimitropoulou Koumoutsea E, Vivanti AJ, Shehata N, Benachi A, Le Gouez A, Desconclois C, *et al.* COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1648–1652. doi:[10.1111/jth.14856](https://doi.org/10.1111/jth.14856)

4. Ramsey PS, Ramin KD. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28(3):553–569. doi:[10.1016/S0889-8545\(05\)70217-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70217-5)
5. Oakes MC, Kernberg AS, Carter EB, Foeller ME, Palanisamy A, Raghuraman N, *et al.* Pregnancy as a risk factor for severe coronavirus disease 2019 using standardized clinical criteria. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;3(3):100319. doi: [10.1016/j.ajogmf.2021.100319](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100319)
6. Moore KM, Suthar MS. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538:180-186. doi: [10.1016/j.bbrc.2020.12.064](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.12.064)
7. Riley LE. mRNA Covid-19 Vaccines in Pregnant Women. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2342–2343. doi:[10.1056/NEJMe2107070](https://doi.org/10.1056/NEJMe2107070)
8. Bowman CJ, Bouressam M, Campion SN, Cappon GD, Catlin NR, Cutler MW, *et al.* Lack of effects on female fertility and prenatal and postnatal offspring development in rats with BNT162b2, a mRNA-based COVID-19 vaccine. *Reprod Toxicol.* 2021;103:28–35. doi: [10.1016/j.reprotox.2021.05.007](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.05.007)
9. Burd I, Kino T, Segars J. The Israeli study of Pfizer BNT162b2 vaccine in pregnancy: considering maternal and neonatal benefits. *J Clin Invest.* 2021;131(13):e150790. doi:[10.1172/JCI150790](https://doi.org/10.1172/JCI150790)
10. Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, Nahum Sacks K, Schreiber L, Suissa-Cohen Y, *et al.* Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest.* 2021;131(13):e150319. doi:[10.1172/JCI150319](https://doi.org/10.1172/JCI150319)
11. Kadali RAK. Adverse effects of COVID-19 messenger RNA vaccines among pregnant women: a cross-sectional study on healthcare workers with detailed self-reported symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;S0002-9378(21)00638-4. doi: [10.1016/j.ajog.2021.06.007](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.007)
12. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, *et al.* Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021: S0002937821001873. doi: [10.1016/j.ajog.2021.03.023](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023)
13. Razzaghi H. COVID-19 Vaccination Coverage Among Pregnant Women During Pregnancy — Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–May 8, 2021. *US Dep Health Hum Serv Dis Control Prev. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(24):895-899. doi: [10.15585/mmwr.mm7024e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7024e2)
14. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, *et al.* Association between BNT162b2 vaccination and incidence of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *JAMA.* 2021: e2111035. doi:[10.1001/jama.2021.11035](https://doi.org/10.1001/jama.2021.11035)
15. Prabhu M. Antibody Response to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Messenger RNA Vaccination in Pregnant Women and Transplacental Passage Into Cord Blood. *Obstetrics & Gynecology.* 2021; 138(2):p 278-280 doi: [10.1097/AOG.0000000000004438](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004438)
16. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccines while pregnant or breastfeeding. CDC. 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>
17. Theiler RN, Wick M, Mehta R, Weaver AL, Virk A, Swift M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(6):100467. doi: [10.1016/j.ajogmf.2021.100467](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100467)

18. Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, *et al.* Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women. *JAMA*. 2021;325(23):2370. doi:[10.1001/jama.2021.7563](https://doi.org/10.1001/jama.2021.7563)
19. Centers for Disease Control and Prevention. New CDC Data: COVID-19 Vaccination Safe for Pregnant People. CDC. 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0811-vaccine-safe-pregnant.html>
20. Bookstein Peretz S, Regev N, Novick L, Nachshol M, Goffer E, Ben-David A, *et al.* Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(3):450-456. doi: [10.1002/uog.23729](https://doi.org/10.1002/uog.23729)
21. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, *et al.* Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2273–2282. doi:[10.1056/NEJMoa2104983](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104983)
22. Centers for Disease Control and Prevention. V-safe after vaccination health checker. CDC. 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html>
23. Centers for Disease Control and Prevention. V-Safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Regist. CDC. 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>
24. U.S. Department of Health & Human Services. Vaccine Adverse Event Reporting System. VAERS. 2021 Disponible en: <https://vaers.hhs.gov/>
25. Rottenstreich M, Sela HY, Rotem R, Kadish E, Wiener-Well Y, Grisaru-Granovsky S. Covid-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and the maternal and neonatal outcomes, a multicenter retrospective cohort study. *BJOG*. 2021. doi: [10.1111/1471-0528.16941](https://doi.org/10.1111/1471-0528.16941)
26. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY, Petersen EE, Ju J, Beauregard J, Wilcox AJ, *et al.* Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N. Engl. J. Med*. 2021;385(16):1533–1535. doi:[10.1056/NEJMc2113891](https://doi.org/10.1056/NEJMc2113891)
27. Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL, Lipkind HS. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA*. 2021;326(16):1629. doi:[10.1001/jama.2021.15494](https://doi.org/10.1001/jama.2021.15494)
28. National Health Service. Pregnancy, breastfeeding, fertility and coronavirus (COVID-19) vaccination. NHS. 2021. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/pregnancy-breastfeeding-fertility-and-coronavirus-covid-19-vaccination/>
29. Goodman T. Update on WHO Interim recommendations on COVID-19 vaccination of pregnant and lactating women. WHO. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/update-on-who-interim-recommendations-on-covid-19-vaccination-of-pregnant-and-lactating-women>
30. Satin A. The COVID-19 Vaccine and Pregnancy: What You Need to Know. John Hopkins Medicine. 2021. Disponible en: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/the-covid19-vaccine-and-pregnancy-what-you-need-to-know>
31. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. RCOG. 2021. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-06-30-coronavirus-covid-19-vaccination-in-pregnancy.pdf>

32. The American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 vaccines and pregnancy: conversation guide for clinicians. ACOG. 2021. Disponible en: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/files/pdfs/clinical-guidance/practice-advisory/covid19vaccine-conversationguide-121520v2.pdf?la=en&hash=439FFE C1991B7DD3925352A 5308C7C42>
33. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, *et al.* Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without covid-19 infection: the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021: e211050. doi:[10.1001/jamapediatrics.2021.1050](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050)
34. Zdanowski W, Waśniewski T. Evaluation of SARS-CoV-2 Spike Protein Antibody Titers in Cord Blood after COVID-19 Vaccination during Pregnancy in Polish Healthcare Workers: Preliminary Results. *Vaccines (Basel).* 2021;9(6):675. doi: [10.3390/vaccines9060675](https://doi.org/10.3390/vaccines9060675)
35. Kelly JC, Carter EB, Raghuraman N, Nolan LS, Gong Q, Lewis AN, *et al.* Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibodies induced in breast milk after Pfizer-BioNTech/BNT162b2 vaccination. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):101–103. doi: [10.1016/j.ajog.2021.03.031](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.031)
36. Sculli MA, Formoso G, Sciacca L. COVID-19 vaccination in pregnant and lactating diabetic women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(7):2151–2155. doi: [10.1016/j.numecd.2021.04.012](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.04.012)
37. Golan Y, Prah M, Cassidy AG, Gay C, Wu AHB, Jigmeddagva U, *et al.* COVID-19 mRNA Vaccination in Lactation: Assessment of adverse effects and transfer of anti-SARS-CoV2 antibodies from mother to child. medRxiv preprint. 2021:2021.03.09.21253241. doi: [10.1101/2021.03.09.21253241](https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21253241)
38. Charepe N, Gonçalves J, Juliano AM, Lopes DG, Canhão H, Soares H, *et al.* COVID-19 mRNA vaccine and antibody response in lactating women: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):632. doi: [10.1186/s12884-021-04051-6](https://doi.org/10.1186/s12884-021-04051-6)
39. Gill L, Jones CW. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibodies in Neonatal Cord Blood After Vaccination in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2021;137(5):894-896. doi: [10.1097/AOG.0000000000004367](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004367)
40. Mithal LB, Otero S, Shanes ED, Goldstein JA, Miller ES. Cord blood antibodies following maternal coronavirus disease 2019 vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021: S0002937821002155. doi: [10.1016/j.ajog.2021.03.035](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.035)
41. John Hopkins University. Global policies on COVID-19 vaccination in pregnancy vary widely by country according to new online tracker. JHU. 2021. Disponible en: <https://hub.jhu.edu/2021/06/28/tracker-map-of-vaccine-policies-for-pregnant-women/>