



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



Vacunación en el embarazo. Documento de consenso del CAV-AEP y la SEGO.

Razones y bases de las recomendaciones

Fecha de publicación: 1 de abril de 2024

RESUMEN

Durante el embarazo, los cambios fisiológicos en la respuesta inmunitaria favorecen que las gestantes sean más susceptibles a infecciones graves, tanto para ellas como para el feto, recién nacido y lactante. Todas las mujeres deberían entrar en el período reproductivo con su calendario vacunal correctamente cumplimentado, sobre todo en lo que respecta a enfermedades como tétanos, hepatitis B, sarampión, rubeola y varicela. Además de las vacunas recomendadas, en situaciones de riesgo las vacunas inactivadas podrían ser administradas en aquellas mujeres que no estuvieran correctamente inmunizadas con anterioridad, mientras que las atenuadas están contraindicadas.

A pesar de que la vacunación durante el embarazo es una medida preventiva muy importante, y de las recomendaciones de autoridades sanitarias, sociedades científicas y profesionales sanitarios, las coberturas vacunales son claramente mejorables, especialmente en lo que respecta a gripe y covid, por lo que todo profesional sanitario que atienda a la embarazada debe ser proactivo en aconsejarlas.

La Asociación Española de Pediatría, a través de su Comité Asesor de Vacunas, y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia recomiendan las siguientes vacunaciones durante la gestación: frente a gripe y covid, en cualquier trimestre del embarazo, y durante el puerperio (hasta los 6 meses) en aquellas que no hubieran sido vacunadas durante la gestación; frente a tosferina con Tdpa, entre las 27 y 36 semanas de gestación, de preferencia entre las 27 y 28 semanas; y frente al VRS con RSVPreF, entre las 24 y 36 semanas de gestación, de preferencia entre las 32 y 36 semanas.

CÓMO CITAR ESTE DOCUMENTO

Vacunación en el embarazo. Documento de consenso del CAV-AEP y la SEGO. Razones y bases de las recomendaciones. [Internet]. Madrid: AEP, SEGO. 2024 [Consultado el dd/mmm/aaaa]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/vacunacion-en-el-embarazo-documento-de-consenso-del-cav-aep-y-la-sego>

AUTORÍA Y CONFLICTOS DE INTERESES

Ver el documento publicado en Anales de Pediatría. Álvarez Aldeán J, *et al*. Vacunación en el embarazo. Documento de consenso del CAV-AEP y la SEGO. An Pediatr (Engl Ed). 2024;100:268-74. Disponible en: 10.1016/j.anpedi.2024.02.009



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



ÍNDICE

1. Introducción [\[ver\]](#)
2. Evolución histórica de la vacunación en la embarazada [\[ver\]](#)
3. Generalidades sobre la vacunación en la gestación [\[ver\]](#)
4. Fisiopatología, inmunidad y vacunas durante el embarazo [\[ver\]](#)
5. Evolución de las coberturas vacunales en embarazadas [\[ver\]](#)
6. Vacunación preconcepcional [\[ver\]](#)
7. Vacunación durante el embarazo: [\[ver\]](#)
 - 7.1 Tosferina [\[ver\]](#)
 - 7.2 Gripe [\[ver\]](#)
 - 7.3 SARS-CoV-2 [\[ver\]](#)
 - 7.4 Virus respiratorio sincitial [\[ver\]](#)
 - 7.5 Otras vacunas [\[ver\]](#)
8. Vacunas durante el puerperio y la lactancia materna [\[ver\]](#)
9. Ensayos clínicos de vacunas en el embarazo [\[ver\]](#)
10. Vacunas en fase de investigación [\[ver\]](#)
11. Conclusiones [\[ver\]](#)



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



1. INTRODUCCIÓN

Las vacunas han conseguido disminuir la transmisión e incluso erradicar algunas enfermedades, gracias a la introducción de los programas de vacunación poblacional. Así, la vacunación infantil ha demostrado ser una de las acciones de Salud Pública más importantes para disminuir la morbimortalidad en esta franja de edad, previniendo la muerte de entre 3,5 y 5 millones de niños anualmente en todo el mundo¹, con la capacidad de prevenir 2 millones de muertes más si las vacunas fueran accesibles a todo el mundo.

La vacunación en la embarazada (junto a las vacunaciones anteriores a lo largo de su vida), tiene la capacidad de producir los siguientes beneficios:

- Disminuye la morbimortalidad materna: la embarazada tiene mayor riesgo de desarrollar enfermedades graves ante la infección por algunos patógenos, debido en parte, a la adaptación fisiológica de la respuesta inmune celular y humoral que se produce durante el embarazo, con predominancia de la respuesta Th2 sobre Th1 para permitir el desarrollo del feto al protegerlo del rechazo inmunológico. Además, los cambios fisiológicos que se producen a nivel cardiopulmonar durante el desarrollo del embarazo hacen a la embarazada más susceptible a infecciones respiratorias graves².
- Reduce el riesgo de infección fetal: la infección por algunos patógenos durante el embarazo puede causar graves problemas para el feto; la infección durante el primer y segundo trimestre puede alterar la embriogénesis o la organogénesis. La vacunación infantil y juvenil o durante la edad reproductiva, permite disminuir radicalmente la incidencia de algunas enfermedades como las cataratas congénitas causadas por la infección intraútero por el virus de la rubeola. De hecho, el descubrimiento que la infección por rubeola o varicela durante el embarazo puede causar alteraciones en la embriogénesis, fue el motivo para incluir la vacunación frente a estas enfermedades dentro de la mayoría de los calendarios vacunales poblacionales³.
- Confiere inmunización pasiva al recién nacido (RN): los RN tienen una capacidad limitada de producción de anticuerpos durante las primeras semanas de vida, y por ello, algunas vacunas no se administran hasta, al menos, las 6 semanas de vida, necesitando además dos o más dosis para que el lactante adquiriera una inmunidad protectora. La vacunación de la madre durante el embarazo produce un mayor paso de anticuerpos al recién nacido, ayudando a superar la ventana de vulnerabilidad a las infecciones que se produce durante las primeras semanas de vida⁴.



Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Vacunas e inmunización: la seguridad de las vacunas. Preguntas y respuestas. 30 de marzo de 2020 (revisada y actualizada el 14 de diciembre de 2023). [Internet] [consultado 30/mar/2024].
2. Tan EK, et al. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2013;27:791-802.



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



3. Mackin DW, et al. The historical aspects of vaccination in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2021;76:13-22.
4. Etti M, *et al.* Maternal vaccination: a review of current evidence and recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226:459-74.



2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA VACUNACIÓN EN LA EMBARAZADA

El beneficio de la vacunación materna para los lactantes se demostró por primera vez en 1879, cuando se reconoció que los lactantes nacidos de mujeres inmunizadas contra el *virus vaccinia* durante el embarazo eran inmunes a la viruela durante sus primeros años de vida.

Históricamente se ha excluido a las mujeres embarazadas de la participación en ensayos clínicos de vacunas. El primer ensayo con una vacuna documentado en embarazadas se llevó a cabo en Papúa Nueva Guinea en 1961, durante el que se administró 2 o más dosis de toxoide tetánico y se demostró que la vacuna durante el embarazo ejercía un papel protector contra el tétanos neonatal. En ese momento, las directrices de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) excluían a las embarazadas de todos los ensayos de medicamentos y vacunas, y tras la tragedia de la talidomida en las décadas de 1950 y 1960, esta exclusión se amplió a todas las mujeres en edad fértil. Esta decisión fue posteriormente revocada por la FDA en 1993 después de que se consideró que la exclusión de este grupo de mujeres conducía a una falta sustancial de datos de seguridad de muchos medicamentos y vacunas. Aun así, las embarazadas y las madres lactantes siguen estando subrepresentadas entre los participantes en los ensayos clínicos de vacunas⁴.

Podemos diferenciar la evolución de la vacunación en embarazadas en función del mecanismo por el que han resultado útiles en el desarrollo de los avances perinatales: vacunas para la protección de la embarazada, vacunas para prevenir la infección en el feto, y vacunas para transmitir inmunidad pasiva al recién nacido.

Vacunas para la protección de la mujer embarazada

La gripe española de 1918 fue especialmente maligna con las embarazadas. Algunos estudios realizados en Estados Unidos hablan de una mortalidad del 45 % en embarazadas que ingresaron por neumonía frente al 32 % en no embarazadas que ingresaron por el mismo motivo en un período de 7 semanas³.

La pandemia de gripe H1N1 de 2009 permitió ver la influencia de la gripe en un mundo en que los avances en medicina intensiva y cuidados perinatales estaban ya, muy desarrollados. En EE. UU. las embarazadas representaron un 6,3 % de las hospitalizaciones por gripe, el 5,9 % de las admisiones a UCI y el 5,7 % de las muertes⁵ y algo similar sucedió en el resto de los países desarrollados, en especial durante el tercer trimestre de embarazo.

En 1960, en respuesta a la pandemia de gripe que ocurrió entre 1957 y 1958, el Servicio de Salud Pública de EE. UU. recomendó la vacunación frente a la gripe para las personas con alto riesgo de sufrir complicaciones por la gripe, como las embarazadas. No fue hasta 1997 cuando los Centers for Disease Control avalaron dicha recomendación⁶. A pesar del mayor riesgo para



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



la embarazada de complicaciones por la gripe y de las recomendaciones para vacunarlas durante el embarazo, no es hasta 2005 cuando se realiza un ensayo randomizado en embarazadas en Bangladesh, vacunando de virus de la gripe (grupo de vacunación antigripal) o neumococo (grupo control). Este estudio demostró que la vacunación frente a la gripe disminuía el riesgo de infecciones respiratorias en embarazadas, pero también demostró una disminución del 63 % de las infecciones por gripe en sus hijos menores de 6 meses⁷. La OMS recomendó la vacunación contra la gripe a todas las embarazadas durante la temporada en 2005⁸, sin embargo, la mayoría de los países europeos introdujeron la vacunación contra la gripe estacional después de la pandemia de gripe H1N1 de 2009⁹.

Vacunas para prevenir la infección del feto

En 1941, Norman McAllister Gregg, un oftalmólogo australiano, estableció la relación entre la infección por rubeola al principio del embarazo y el desarrollo de cataratas congénitas. Con la epidemia de rubeola de 1963 en Europa y entre 1964 y 1965 en EE. UU, se estableció el papel de la rubeola en los abortos de primer trimestre y el síndrome de la rubeola congénita. A raíz de la gran cantidad de niños afectados por la epidemia, se desarrolló la vacuna de la rubeola con virus vivos atenuados que estuvo lista para su uso en 1969 en EE. UU y en Europa en 1970. Sin embargo, la presencia de virus en la placenta de mujeres que habían recibido la vacuna, empezó a alertar sobre los posibles efectos teratógenos de la vacuna administrada durante el embarazo, por lo que las autoridades de los servicios de Salud Pública de los EE. UU. recomendaron extremar las precauciones de vacunación frente a la rubeola en mujeres pospuberales, como asegurarse de que no estén embarazadas en el momento de la vacunación, y que después de la misma evitaran quedar embarazadas por un periodo de 2 meses¹⁰.

A lo largo de la historia han existido diferentes estrategias de vacunación para prevenir la rubeola congénita. En EE. UU. decidieron vacunar a todos los niños desde el año de vida hasta la pubertad, para erradicar el reservorio del virus en la infancia y por tanto disminuir el riesgo de infección en las embarazadas. En el Reino Unido, sin embargo, vacunaron solo a las niñas de 11 a 14 años, bajo la convicción que la vacunación temprana provocaría que hubiera un nivel bajo de anticuerpos en el momento del embarazo, pero esta política no disminuyó la tasa de rubeola en la población infantil y persistían los casos de rubeola congénita a diferencia de lo que ocurrió tras la estrategia en los EE. UU. Esto motivó que en 1988 se recomendara la vacunación con triple vírica a todos los niños y niñas de 1 a 2 años, repitiendo la dosis a los 4-5 años y antes de entrar en la pubertad. Con esta estrategia se consiguió una disminución de las infecciones por rubeola y rubeola congénita. Actualmente, en la mayoría de los países se adopta la estrategia de vacunar a toda la población con dos dosis antes de los 24 meses de edad³.

En la mayoría de los protocolos de embarazo, se criba la presencia de anticuerpos contra la rubeola al inicio del embarazo, y en caso de ausencia de anticuerpos se pospone la vacunación a después del parto, aunque no se han visto casos de rubeola congénita en los casos en que se ha vacunado a la embarazada de forma inadvertida. Actualmente se considera prudente diferir el embarazo hasta 28 días después de la vacunación con virus vivos¹¹.



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



La experiencia con la rubeola pone de manifiesto la importancia de identificar los vínculos teratogénicos con la exposición a los patógenos durante el embarazo y entender la epidemiología de las enfermedades para que un programa de vacunación pueda adaptarse a la población objetivo, garantizando la máxima reducción de la carga de enfermedad y por tanto de la exposición a mujeres embarazadas.

Vacunas para transmitir inmunidad pasiva al recién nacido

El sistema inmune en los recién nacidos no está plenamente desarrollado, haciéndolos más susceptibles a algunas enfermedades. Este riesgo disminuye con el paso de anticuerpos IgG a través de la placenta especialmente a partir de la semana 28 de embarazo y de la transmisión de IgA a través de la leche materna. Las vacunas administradas al RN confieren menor inmunidad a la deseada, debido a la inmadurez del sistema inmune, requiriendo la repetición de las dosis durante la infancia. De esta forma, la inmunidad pasiva transmitida por la madre es de vital importancia para la prevención de algunas enfermedades en los primeros meses de vida.

La vacunación durante el embarazo de tosferina y tétanos confiere inmunidad al recién nacido hasta los 6 meses de edad, momento en que el sistema inmune del lactante es capaz de dar una respuesta inmune adecuada a las vacunas recibidas.

Estudios observacionales realizados en los años 60 demostraron que la vacunación del tétanos durante el embarazo prevenía el desarrollo de tétanos neonatal. A principios de los 80 se estimaba que el tétanos neonatal era el responsable de más de medio millón de muertes neonatales, pero con la introducción de la vacunación en gente joven y embarazadas, se consiguió una reducción del 94 % de la mortalidad neonatal por tétanos¹². La iniciativa por parte de la OMS de la Eliminación del Tétanos Materno y Neonatal (MNTE) ha logrado que a finales de 2022 solamente en 12 países del mundo no se haya logrado erradicar el tétanos neonatal¹³.

En los EE. UU., desde 2004 hasta 2011 se notificaban cada año una media de 3055 casos de tosferina infantil y 19 muertes, la mayoría en menores de 2 meses. En junio de 2011, el ACIP recomendó Tdpa (tétanos, difteria, tosferina acelular) en embarazadas no vacunadas¹⁴. En 2012 en Reino Unido murieron 14 niños de tosferina, 9 de ellos eran sanos y menores de 2 meses, y, por tanto, no habían recibido la primera dosis de vacuna todavía¹⁵. A raíz de estos datos, en 2013 introdujeron la vacuna Tdpa a todas las embarazadas entre las 28 y 38 semanas para que se transmitieran los anticuerpos generados por la gestante al feto. Durante el año siguiente, los casos de muertes se redujeron a 3, y todos ellos eran hijos de madres no vacunadas, demostrándose el papel de la vacunación durante el embarazo, capaz de disminuir la enfermedad neonatal y en los primeros meses de vida, de forma similar al tétanos neonatal. A partir de este estudio observacional, diferentes países, introdujeron la vacunación de la tosferina en el tercer trimestre de embarazo. En España, la Comisión de Salud Pública la aprobó en junio de 2015, y desde 2016 la vacunación se realiza en todas las CC. AA.





SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



Bibliografía

5. Jamieson DJ, *et al.* H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374:451-8.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2022;71:1-28.
7. Zaman K, *et al.* Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med.* 2008;359:1555-64.
8. World Health Organization. Influenza vaccines: WHO position paper. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
9. European Commission. Commission staff working document - Vaccination strategies against pandemic (H1N1) 2009. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
10. Vaheri A, *et al.* Isolation of attenuated rubella-vaccine virus from human products of conception and uterine cervix. *N Engl J Med.* 1972;286:1071-4.
11. Hamkar R, *et al.* Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine.* 2006;24:3558-63.
12. Demicheli V, *et al.* Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD002959.
13. World Health Organization. Maternal and Neonatal Tetanus Elimination. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:1424-6.
15. Amirthalingam G, *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet.* 2014;384:1521-8.



3. GENERALIDADES SOBRE VACUNACIÓN EN LA GESTACIÓN

La vacunación en el embarazo presenta algunas características particulares que es necesario detallar.

En primer lugar, es importante saber que existen diferentes tipos de vacunas y algunas de ellas pueden estar contraindicadas en la gestación¹⁶.

- Las vacunas vivas atenuadas, al contener microorganismos viables que pueden reproducir la infección, tienen un riesgo teórico de embriopatía o fetopatía y, por tanto, están contraindicadas en el embarazo. Entre ellas se encuentran la triple vírica, vacuna frente a la varicela, BCG, vacuna antigripal atenuada intranasal, fiebre tifoidea oral, poliomielitis oral, o la vacuna de la fiebre amarilla. De todos modos, el riesgo teórico de embriopatía no justifica una interrupción de la gestación en caso de administración accidental de estas vacunas en una gestante. En algunos casos, como



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



para la fiebre amarilla, la vacunación puede valorarse en el embarazo si existe un riesgo significativo de exposición; aunque no se ha descrito un mayor riesgo de malformaciones congénitas, sí puede haber riesgo de efectos adversos graves asociados a la vacuna¹⁷. Cuando las vacunas vivas atenuadas se administran en periodo preconcepcional, se recomienda esperar un mes para iniciar un embarazo. La lactancia materna no contraindica la administración de estas vacunas, excepto la vacunación de la fiebre amarilla, que requiere una evaluación individualizada de cada caso. Aplicar vacunas atenuadas a hijos o convivientes de una mujer embarazada no requiere ningún tipo de precaución especial.

- Las vacunas inactivadas no suponen generalmente un riesgo cuando se administran durante la gestación ya que no pueden producir la infección. Se incluyen en esta categoría las vacunas de toxoides (tétanos, difteria, tosferina) y las vacunas de subunidades de polisacáridos o conjugadas (gripe, neumococo, meningococo, hepatitis B...). En caso de que se administren a la mujer en edad fértil, no hace falta esperar ningún periodo de tiempo para el embarazo.
- Asimismo, las nuevas vacunas de ADN, ARN, nanopartículas o vectores recombinantes, por su composición, no suponen un riesgo para la gestación. Utilizan material genético del microorganismo para generar la respuesta inmune. En algunos casos como en el de la vacuna contra SARS-CoV-2 ya se dispone de mucha evidencia sobre su seguridad en la gestación¹⁸, pero en otros casos la información sobre su utilización en el embarazo es aún escasa.

Otro aspecto a tener en cuenta es que el objetivo de la vacunación en el embarazo puede ser variable ya que puede ir dirigida a proteger a la gestante, al feto o al recién nacido y lactante durante sus primeros meses de vida¹⁹:

- En algunos casos la vacunación tiene como objetivo prevenir una infección materna o disminuir el riesgo de complicaciones maternas en caso de infección (como en el caso de la gripe o la infección por SARS-CoV-2)^{20,21,22}. El embarazo conlleva cambios inmunológicos que convierten a las gestantes en una población más susceptible a determinadas infecciones, o bien a que presenten un mayor riesgo de morbimortalidad en caso de infección.
- En otros casos, como la Tdpa, el objetivo es la protección del recién nacido durante los primeros meses de vida a través del paso transplacentario de anticuerpos (IgG) o a través de la lactancia materna (IgA secretora).
- Es también recomendable la vacunación en edad fértil o en el periodo puerperal para la prevención de embriofetopatías (por ejemplo, rubeola) o enfermedades con posible repercusión materna o fetal (por ejemplo, varicela).

Algunas vacunas pueden estar indicadas de forma sistemática en todas las gestaciones (Tdpa), y algunas de ellas pueden ser estacionales (gripe, SARS-CoV-2).

Debe informarse adecuadamente a la gestante de los beneficios esperados y de los posibles riesgos. El hecho de que los profesionales hagan una recomendación clara frente a la



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



vacunación en la gestación favorece mucho la misma^{23,24}, aunque la vacunación sea voluntaria y sea la paciente quien tome la decisión final.

En cuanto a las contraindicaciones de la vacunación en el embarazo hay que tener en cuenta las siguientes:

- Las vacunas vivas o atenuadas están contraindicadas durante toda la gestación, con excepción de la fiebre amarilla en caso de alto riesgo de exposición.
- Hipersensibilidad o anafilaxia grave a algún componente de la vacuna, excluido el huevo, ya que, aunque clásicamente se habían contraindicado la mayoría de vacunas que pueden contener proteína del huevo en su proceso de fabricación, la evidencia sugiere que la vacunación antigripal es segura en este contexto²⁵. En caso de alergia al huevo, sí se recomienda valoración por el servicio de alergología previa a la administración de la vacuna de la fiebre amarilla.



Bibliografía

16. Arora M, *et al.* Vaccines - safety in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;76:23-40.
17. Hall C, *et al.* Safety of yellow fever vaccination in pregnancy: findings from a cohort of active-duty US military women. *J Travel Med.* 2020;27:taaa138.
18. Graña C, *et al.* Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;12:CD015477.
19. Munoz FM, *et al.* Maternal Immunization. *Obstet Gynecol.* 2019;133:739-53.
20. Mertz D, *et al.* Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine.* 2017;35:521-8.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 732: Influenza Vaccination During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131:e109-14.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). COVID-19 Vaccines and Pregnancy: Conversation Guide. September 2023. [Internet] [consultado 04/mar/2024].
23. Kilich E, *et al.* Factors that influence vaccination decision-making among pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15:e0234827.
24. Marín-Cos A, *et al.* "Maternal Vaccination Greatly Depends on Your Trust in the Healthcare System": A Qualitative Study on the Acceptability of Maternal Vaccines among Pregnant Women and Healthcare Workers in Barcelona, Spain. *Vaccines (Basel).* 2022;10:2015.
25. Abrams EM, *et al.* Vaccination and egg allergy: Considerations for family physicians. *Can Fam Physician.* 2024;70:10-2.



4. FISIOPATOLOGÍA, INMUNIDAD Y VACUNAS DURANTE EL EMBARAZO

El paso de anticuerpos maternos al feto a través de la placenta depende de varios factores:



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



- La concentración materna de anticuerpos: a mayor concentración de anticuerpos en sangre materna, mayor cantidad de anticuerpos pasan la placenta y llegan al torrente sanguíneo fetal.
- El tipo de anticuerpo: los anticuerpos IgG pasan con mayor facilidad a través de la placenta que los anticuerpos IgM, IgA o IgE. Dentro de los anticuerpos IgG, los subtipos IgG1 son los que son transportados con mayor facilidad.
- Las semanas de gestación: a medida que transcurre el embarazo, la comunicación entre la madre y el feto es mayor, así como el calibre de los vasos placentarios, permitiendo un mayor paso de anticuerpos de la madre al feto. En el primer trimestre de embarazo, la concentración de anticuerpos en el feto tras la vacunación materna es muy inferior a la concentración de anticuerpos en la madre. Sin embargo, aumenta a un 50 % la concentración de anticuerpos en sangre fetal a partir de la semana 28 hasta la 32, igualándose los niveles entre anticuerpos en sangre materna y fetal en la semana 36 de embarazo. En la gestación a término, suelen exceder la concentración de anticuerpos en sangre fetal a la concentración en sangre materna.

Debido a que los niveles maternos de IgG alcanzan un pico máximo en sangre materna aproximadamente cuatro semanas después de la inmunización, la edad gestacional en el momento de la vacunación materna es un factor importante cuando el objetivo es la inmunidad neonatal pasiva (vacuna de la tosferina o vacuna del virus respiratorio sincitial). En estos casos el momento ideal de la vacunación es a principios del tercer trimestre para alcanzar los niveles máximos de anticuerpos maternos y la máxima transferencia de anticuerpos antes del parto. A diferencia de la vacuna de la tosferina o la del virus respiratorio sincitial, las vacunas de la gripe o la covid se administran tanto para la protección materna como neonatal, por lo que deben administrarse estacionalmente, independientemente de la edad gestacional^{26,27}.

A pesar de la adaptación inmunológica materna que se produce durante el embarazo, la inmunización en la embarazada es igual de efectiva que en las mujeres no embarazadas.

La indicación de vacunación en el embarazo debe realizarse en las siguientes situaciones:

1. Cuando existe un gran riesgo de exposición de la gestante a una infección
2. Cuando la infección supone un riesgo para la salud de la madre
3. Cuando la infección supone un riesgo para la salud del feto
4. Cuando es poco probable que la vacuna cause daño tanto a la madre como al feto

En resumen, la vacunación durante el embarazo es una medida de salud pública fácil, económica y eficaz para la prevención de la morbi-mortalidad perinatal que se basa en cuatro principios²⁸:

- que la vacunación sea segura para la madre y el feto
- que la vacunación materna brinde protección al feto, recién nacido y lactante pequeño, tal como se realiza con la vacunación contra la gripe, tosferina o VRS
- que la vacunación active o potencie el paso transplacentario de anticuerpos IgG y produzca seropositividad en recién nacidos y lactantes



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



- que los recién nacidos y lactantes no produzcan un título rápido de anticuerpos después de su inmunización activa



Bibliografía

26. DeSesso JM, *et al.* The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. *Crit Rev Toxicol.* 2012;42:185-210.
27. Chu HY, *et al.* Maternal immunization. *Birth Defects Res.* 2017;109:379-86.
28. Vress D. Future vaccines in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;76:96-106.



5. EVOLUCIÓN DE LAS COBERTURAS VACUNALES EN EMBARAZADAS

A pesar de ser conocido el riesgo aumentado de enfermedad grave en la embarazada si contrae una gripe, y que se ha demostrado que la vacuna es segura y eficaz durante el embarazo, las coberturas vacunales en la embarazada continúan siendo bajas. Según los datos ofrecidos por SIVAMIN²⁹, plataforma del Ministerio de Sanidad de España donde se muestran los datos de las coberturas vacunales, desde el año 2017 hasta el 2020 la cobertura global en España de la vacuna frente a la gripe durante el embarazo fue aumentando progresivamente, desde el 29,6 % en 2017 hasta el 62,3 % en 2020, cumpliéndose por primera vez el objetivo de vacunación frente a gripe en embarazadas (al menos, el 60 %), probablemente por el efecto indirecto de la pandemia COVID-19 y la incertidumbre ante una posible coinfección por gripe y SARS-CoV-2. En 2021 se interrumpió este ascenso, ya que la cobertura bajó hasta el 55,2 %, y de nuevo en 2022 volvió a descender hasta el 53,5 %, aunque esta cifra es algo superior a los niveles prepandemia covid. Aún con estas coberturas subóptimas, España es el país de la Unión Europea, de los 4 que ofrecieron datos, con la mayor cobertura en las temporadas 2018-2019 a 2020-2021, última en la que hay datos³⁰. Por comunidades autónomas, en 2022 destacan coberturas por encima del 75 % en Andalucía (82,13 %) y Comunidad Valenciana (77,20 %), mientras que, en el otro extremo, por debajo del 40 %, estaban Ceuta (17,87 %), Cataluña (31,13 %), Extremadura (32,96 %) y Melilla (33,86 %). Baleares no ofreció datos. En otros países, la situación es similar: la media de cobertura de vacunación antigripal en embarazadas en EE. UU. en el periodo 2017-2021 fue del 33,5 %³¹. En la temporada 2022-2023, la cobertura fue del 47,2 % en EE. UU.³² y del 35,0 % en Reino Unido³³.

Respecto a las coberturas con la vacuna Tdpa en embarazadas²⁹, desde 2017 (79,9 %) han ido ascendiendo progresivamente hasta el 87 % en 2021 y 2022. En ese último año, todas las comunidades autónomas y Melilla están por encima del 80 %, destacando La Rioja (99,4 %), Canarias (91,3 %), Asturias (91,1 %) y Castilla La Mancha (90,2 %). Baleares y Ceuta no ofrecieron datos. Por tanto, la cobertura de vacunación con Tdpa en España puede considerarse buena, aunque todavía mejorable, mientras que en la temporada 2022-2023 en otros países como Reino Unido la cobertura fue del 60,7 % (con descenso progresivo cada temporada desde la 2019-2020 que fue del 70,5 %)³⁴. En EE. UU. la cobertura de vacunación



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



varia ligeramente según el año: 2017: 56,6 %; 2018: 55,2 %; 2019: 55,2 %; 2020: 54,7 %; 2021: 52,1%, y en 2022 del 57,2 %^{31,32}.

Respecto a la vacunación covid durante el embarazo en la temporada 2023-2024, hasta el 15 de enero, solo 2 países europeos han ofrecido datos: Irlanda (18,3 %) y España (6,5 %)³⁵. En EE. UU, en una encuesta realizada tras finalizar la temporada 2022-2023, el 27,3 % de las gestantes afirmaron haber recibido una dosis de refuerzo con vacuna bivalente, aunque de ellas el 73,3 % la habían recibido antes del embarazo, y el 24,7 durante la gestación³².



Bibliografía

29. Ministerio de Sanidad. SIVAMIN, Sistema de Información de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination recommendations and coverage rates in EU/EEA Member States – An overview of vaccination recommendations for 2021-2022 and coverage rate for the 2018-2019 to 2020–21 influenza seasons. Stockholm: ECDC; 2023. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
31. Law AW, *et al.* Maternal Tdap and influenza vaccination uptake 2017-2021 in the United States: Implications for maternal RSV vaccine uptake in the future. *Vaccine*. 2023;41:7632-40.
32. Razzaghi H, *et al.* Influenza, Tdap, and COVID-19 Vaccination Coverage and Hesitancy Among Pregnant Women - United States, April 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:1065-71.
33. UK Health Security Agency. Seasonal influenza vaccine uptake in GP patients Winter season 2022 to 2023. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
34. UK Health Security Agency. Vaccine update: issue 344, November 2023, pregnancy special. Published 13 December 2023. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Interim COVID-19 vaccination coverage in the EU/EEA during the 2023–24 season campaigns. Stockholm: ECDC; 2024. [Internet] [consultado 30/mar/2024].



6. VACUNACIÓN PRECONCEPCIONAL

De forma general, toda mujer en edad reproductiva debería tener administradas todas las vacunas del calendario vacunal correspondientes en su comunidad. Así mismo, si no tienen aplicadas alguna de estas, se debe recomendar la vacunación, especialmente contra diversas enfermedades que asocian una elevada morbimortalidad tanto para la madre como para el feto y que, algunas de ellas, a su vez, tienen contraindicada su administración durante la gestación³⁶, como las vacunas atenuadas como la triple vírica, que debe administrarse de forma preconcepcional tras excluir estar inmunizadas frente a rubeola mediante la determinación de títulos de IgG³⁷. En ausencia de inmunidad, se recomienda administrar previa a la gestación, al menos, una dosis de esta vacuna (aunque tras dos dosis la efectividad es aún mayor).



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



Así mismo, la vacunación frente a la varicela podría administrarse de forma preconcepcional ante la ausencia de evidencia de inmunidad frente al mismo, por ausencia de antecedente de varicela o de herpes zóster, ausencia de vacunación previa (dos dosis) o IgG negativa^{38,39} (Marin M. 2007, Ministerio de Sanidad 2018).

A pesar de no contar con evidencia sobre la existencia de secuelas en recién nacidos tras la exposición prenatal a virus vivos, al no poder excluir la posibilidad de lesión fetal, se recomienda diferir la gestación, al menos, 4 semanas tras la administración de estas vacunas¹⁶. Por otro lado, con la información disponible en la actualidad, no está justificado interrumpir voluntariamente la gestación si ésta se produce antes del mes de la administración de estas vacunas o incluso si se administra durante la misma⁴⁰. La realización sistemática de una prueba de embarazo no está indicada antes de administrar cualquier vacuna si la historia clínica lo descarta de forma razonable.



Bibliografía

36. Coonrod DV, *et al.* The clinical content of preconception care: immunizations as part of preconception care. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6 Suppl 2):S290-5.
37. McLean HQ, *et al.* Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2013;62(RR-04):1-34.
38. Marin M, *et al.* Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56(RR-4):1-40.
39. Ministerio de Sanidad. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Septiembre 2018. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
40. Keller-Stanislawski B, *et al.* Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine.* 2014;32:7057-64.



7. VACUNACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

En España, en la actualidad, las vacunas recomendadas por las autoridades sanitarias durante el embarazo son las de tosferina, gripe y SARS-CoV-2. Para la próxima temporada estará disponible además la primera vacuna frente al virus respiratorio sincitial (VRS) de administración a embarazadas para la protección de los recién nacidos y lactantes hasta los 6 meses de vida, aunque está todavía por definir la estrategia global frente al VRS en las edades extremas de la vida por parte de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunas y de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, y la posible implementación de esta vacuna en el Calendario común de vacunaciones e inmunizaciones a lo largo de toda la vida en embarazadas y en personas mayores de 60 años.

Además de las vacunas recomendadas en el embarazo, existen determinadas situaciones donde son aconsejables otras vacunas, tema que será tratado en el apartado correspondiente de este documento.



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



7.1 TOSFERINA

En las dos últimas décadas la incidencia de tosferina se ha incrementado en todo el mundo, independientemente de calendarios y coberturas de vacunación^{41,42}, siendo una de las enfermedades inmunoprevenibles más prevalente. Entre las razones están la evanescencia de la inmunidad que confieren tanto la enfermedad natural como la vacunación, la sustitución de vacunas de células enteras por vacunas acelulares (que, aunque menos reactógenas, conllevan una protección de menor duración y no evitan la colonización), y aparición de cepas *de Bordetella pertussis*, que escapan a la inmunidad conferida por la acelular, sobre todo las cepas deficientes en la adhesina pertactina.

Esta reemergencia ha tenido impacto sobre todo en lactantes pequeños y especialmente en los menores de 3 meses en los que se concentra la letalidad, ya que pueden presentar un cuadro de tosferina maligna, con fallo cardiorrespiratorio, hipertensión pulmonar refractaria, shock cardiogénico y fallo multiorgánico. Además, estos lactantes, por edad, todavía no han iniciado su calendario sistemático de vacunación o habrán recibido una sola dosis.

En 2023, los casos de tosferina en España han aumentado notablemente (2211) respecto a 2022 (241)⁴³, y en lo que llevamos de año 2024, hasta la semana 7, ya se han notificado 4097 casos, por 54 en el mismo periodo del año pasado⁴⁴.

Hay diversas estrategias para prevenir la tosferina en los lactantes, como la estrategia del nido (que no ha demostrado eficiencia), la vacunación de adolescentes, la vacunación de embarazadas, la vacunación preconcepcional, y la vacunación en el posparto inmediato⁴⁵. Entre todas, la de las embarazadas es la más efectiva, ya que reduce el riesgo de hospitalización en menores de 2 meses y acorta la estancia hospitalaria. En 2012 comenzaron los primeros programas de vacunación de embarazadas en Argentina, EE. UU. y RU. En la actualidad, más de 40 países, 28 de ellos europeos, incluyen la vacunación frente a la tosferina en embarazadas en cualquiera de las semanas de gestación recomendadas ya que a partir de la semana 16 no hay diferencias en la concentración de anticuerpos transferidos contra dos de los tres antígenos de tosferina⁴⁶. En España, el CAV-AEP la recomienda desde 2013 y el CISNS la implementó en 2015, observándose un importante impacto frente a hospitalización por tosferina en menores de 3 meses. En cuanto a efectividad vacunal (EV), un estudio reciente muestra una EV del 89 % para evitar hospitalización en menores de 3 meses y del 97 % para evitar fallecimientos⁴⁷, mientras que en otro estudio la EV frente a la enfermedad fue del 70,4 % a los 2 meses de edad y del 43,3 % a los 7-8 meses⁴⁸.

En embarazadas vacunadas con Tdpa durante la gestación, se ha constado que sus niveles de anticuerpos neutralizantes frente a toxina de tosferina eran, en comparación con las no vacunadas, significativamente más altos en el momento del parto y hasta seis meses después ($p < 0,001$). Los niveles altos de anticuerpos (Ac) preexistentes se correlacionaron positivamente con respuestas de anticuerpos más altas después de la vacunación con Tdpa en la gestación⁴⁹.

Tras el nacimiento, la media geométrica de concentración de Ac (GMC) IgG en sangre del cordón umbilical entre los lactantes y las madres estuvieron bien correlacionados al nacer,



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



siendo significativamente mayores en los hijos de las vacunadas en el embarazo ($p < 0,001$). Los Ac se mantuvieron significativamente más altos en ellos hasta tres meses en comparación con hijos de no vacunadas, a pesar de una fuerte disminución de su concentración desde el parto ($p < 0,001$). Este efecto de mitigación fue más fuerte en los bebés con altas concentraciones de anticuerpos maternos. Después de las dos primeras dosis de vacuna con componente de tosferina, se observó un aumento en los anticuerpos tanto en hijos de vacunadas en la gestación como en los hijos de no vacunadas. Sin embargo, los aumentos en la GMC fueron significativos solo en hijos de no vacunadas ($p < 0,001$), y así, a los seis meses, tras las dos primeras dosis de primovacuna, estos tenían GMC significativamente más altos para todos los antígenos de la vacuna ($p < 0,05$) excepto para la toxina tetánica en comparación con hijos de vacunadas. En promedio, el 28,6 % de los hijos de vacunadas tenían un aumento de GMC superior al doble contra un antígeno de la vacuna a los seis meses, mientras que la proporción fue del 76,0 % en hijos de no vacunadas⁴⁹. En resumen, la vacunación con Tdpa en la gestación produce concentraciones significativamente más altas de anticuerpos en bebés de hasta tres meses de edad, pero se asocia a una disminución de la respuesta a las vacunas con componente de tosferina, aunque esto no se ha traducido en un mayor riesgo de enfermedad^{47,48}.

En un estudio en EE. UU, cuyo objetivo fue evaluar la EV de la vacunación durante el embarazo con Tdpa con vacuna con 5 antígenos de tosferina (toxide pertussis [PT], hemaglutinina filamentosa [FHA], pertactina [PRN], y fimbrias tipos 2 y 3 [FIM]) entre la 27 y 36 semanas de gestación para prevenir la infección y hospitalizaciones debidas a tosferina en lactantes menores de 2 meses, la EV fue del 92,5 % (IC95 %: 38,5 a 99,1), para prevenir la infección, pero no se pudo calcular la eficacia contra la hospitalización debido a la discordancia entre los casos y los controles emparejados. También se constató que la vacunación materna en los 14 días previos al parto o en el puerperio inmediato no protegió a los bebés contra la tosferina⁵⁰.

En un estudio ecológico, también en EE. UU., donde a partir de 2011 se recomendó la vacunación con Tdpa a todas las embarazadas, se compararon las tasas de incidencia de tosferina entre 2 períodos, antes (2000-2010) y después (2012-2019) de la recomendación de vacunación, para 2 grupos de edad: menores de 2 meses (grupo objetivo de vacunación materna) y lactantes de 6 meses a 11 meses (grupo de comparación). En el período posterior a la vacunación materna con Tdpa, la incidencia disminuyó entre los lactantes menores de 2 meses (tendencia: -14,53 por 100 000 lactantes y año; $p=0,001$), mientras que permaneció sin cambios entre los lactantes de 6 meses a menos de 12 meses (tendencia: 1,42 por 100 000 lactantes y año; $p=0,29$). La diferencia en las tasas de incidencia entre los 2 grupos disminuyó significativamente durante el período posterior a la vacunación materna con Tdpa (tendencia: -14,43 por 100 000 lactantes y año; $p < 0,001$). Las diferencias en las tasas de incidencia de tosferina fueron significativamente diferentes entre los períodos anterior y posterior a la recomendación de la Tdpa (diferencia de tendencia: -14,51 por 100 000 lactantes y año; $p=0,01$)⁵¹.

Otro estudio de EE. UU., comparó los niveles de Ac y las GMC en sangre de cordón de hijos cuyas madres habían sido vacunadas en la infancia con vacuna de tosferina de células enteras (hasta 1992) o vacuna acelular (desde 1992) y que habían sido vacunadas con Tdpa en el



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



embarazo. Los anticuerpos contra toxina pertussis (PT), considerados los más importantes para prevenir enfermedades infantiles graves, y la hemaglutinina filamentosa (FHA) fueron más bajos entre los nacidos de mujeres vacunadas en la infancia con vacuna acelular que entre las vacunadas en la infancia con vacunas de células enteras frente a PT (17,3 vs. 36; ratio GMC 0,475, IC95 %: 0,408 a 0,552) y frente a FHA (104,6 vs 121,4; ratio GMC 0,861; IC95 %: 0,776 a 0,958). No se observaron diferencias para los anticuerpos antifimbrias (FIM) o antipertactina (PRN). Respecto a los Ac generados en la embarazada vacunada con Tdpa, los niveles de anticuerpos anti-PT fueron significativamente más bajos entre las mujeres vacunadas en la infancia con vacuna acelular en comparación con las que recibieron vacunas de células enteras. No se observaron diferencias significativas para los otros antígenos de tosferina. Cuando se examinó la eficiencia de la transferencia transplacentaria de anticuerpos, encontraron que para los anticuerpos anti-PT, la proporción de GMC materno-infantil fue también significativamente menor en el grupo vacunado con vacunas acelulares en la infancia respecto al otro grupo (proporción de GMC materno-infantil, 0,92; IC 95 %, 0,86–0,98; P=0,01) pero, no para los anticuerpos contra otros antígenos⁵².

Un estudio suizo demuestra que la avidéz de los anticuerpos anti-PT transferidos es independiente del momento de la vacunación materna, al comparar la vacunación del segundo trimestre con la del tercer trimestre y los intervalos entre la vacunación y el nacimiento. Estos hallazgos disipan las preocupaciones de que la vacunación temprana en el embarazo podría provocar anticuerpos con mayor avidéz en comparación con la vacunación tardía y, por lo tanto, afectar la calidad de las respuestas de la vacuna a las vacunaciones infantiles posteriores y respalda la vacunación temprana durante el segundo trimestre, lo que provoca proporciones más altas de títulos de anticuerpos anti-PT transferidos sin comprometer su avidéz⁵³.

El CAV-AEP y la SEGO recomiendan Tdpa en cada embarazo, puesto que los anticuerpos disminuyen con el tiempo, entre la 27 y la 36 semana de gestación. El CAV-AEP recomienda la vacunación con preferencia entre la 27 y 28 semana. En caso de riesgo de parto prematuro, se puede administrar a partir de la semana 20.

Diversos trabajos han demostrado la seguridad de esta vacunación tanto para la madre y la gestación, como para el feto y recién nacido. Una revisión que analiza 14 estudios de seguridad no encontró diferencias entre vacunadas y no vacunadas, así como tampoco en sus hijos⁵⁴. La exposición a la vacuna Tdpa durante el embarazo no se asoció con corioamnionitis, parto prematuro o resultados infantiles adversos⁵⁵. Un estudio de Países Bajos comparó la seguridad y efectos adversos entre la administración de Tdpa entre la 20-24 semanas de gestación con los resultados de otro estudio donde se administraba entre la 30 y 34 semana, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos⁵⁶.





SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



Bibliografía

41. Decker MD, *et al.* Pertussis (Whooping Cough). *J Infect Dis.* 2021;224:S310-20.
42. Wehlin L, *et al.* Pertussis seroprevalence among adults of reproductive age (20-39 years) in fourteen European countries. *APMIS.* 2021;129:556-65.
43. RENAVE. Informe semanal de Vigilancia Epidemiológica en España. Semana 52 de 2023; fin el 31/12/2023. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
44. Boletín Semanal en Red. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
45. González-López JJ, *et al.* Epidemiology, prevention and control of pertussis in Spain: New vaccination strategies for lifelong protection. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2022;40:195-203.
46. Calvert A, *et al.* Optimising the timing of whooping cough immunisation in mums (OpTIMUM) through investigating pertussis vaccination in pregnancy: an open-label, equivalence, randomised controlled trial. *Lancet Microbe.* 2023;4:e300-8.
47. Amirthalingam G, *et al.* Optimization of Timing of Maternal Pertussis Immunization From 6 Years of Postimplementation Surveillance Data in England. *Clin Infect Dis.* 2023;76:e1129-39.
48. Regan AK, *et al.* Maternal Pertussis Vaccination, Infant Immunization, and Risk of Pertussis. *Pediatrics.* 2023;152:e2023062664.
49. Knuutila A, *et al*; PERISCOPE consortium. Effect of immunization during pregnancy and pre-existing immunity on diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine responses in infants. *Emerg Microbes Infect.* 2023;12:2204146.
50. Vargas-Zambrano JC, *et al.* Prenatal tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine effectiveness at preventing infant pertussis. *Vaccine.* 2023;41:2968-75.
51. Skoff TH, *et al.* US Infant Pertussis Incidence Trends Before and After Implementation of the Maternal Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccine. *JAMA Pediatr.* 2023;177:395-400.
52. Havers FP, *et al.* Maternal Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccination During Pregnancy: Impact on Infant Anti-Pertussis Antibody Concentrations by Maternal Pertussis Priming Series. *Clin Infect Dis.* 2023;76:e1087-e1093.
53. Sartoretti J, *et al.* Influence of Timing of Maternal Pertussis Immunization on the Avidity of Transferred Antibodies in Term and Preterm Neonates. *Clin Infect Dis.* 2023;77:645-8.
54. Vygen-Bonnet S, *et al.* Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2020;20:136.
55. Greenberg V, *et al.* Tdap vaccination during pregnancy and risk of chorioamnionitis and related infant outcomes. *Vaccine.* 2023;41:3429-35.
56. Immink MM, *et al.* Reactogenicity and safety of second trimester maternal tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination in the Netherlands. *Vaccine.* 2023;41:1074-80.





SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



7.2 GRIPE

Las embarazadas tienen un mayor riesgo de enfermedad y hospitalización por gripe que las mujeres en edad reproductiva no embarazadas⁵⁷. Algunos estudios relacionan la infección en el primer trimestre con mayores probabilidades de desarrollar diversos defectos congénitos⁵⁸.

El embarazo es un factor de riesgo para el aumento de la gravedad y la muerte tanto con la gripe pandémica como en la gripe estacional. Así, durante las pandemias de 1918, 1957 y 2009 el riesgo de mortalidad por gripe en embarazadas se multiplicó por 4 sobre mujeres no gestantes. En la pandemia por virus de la gripe H1N1 de 2009, el 5 % de la mortalidad correspondió a mujeres embarazadas cuando el segmento poblacional de las mismas era del 1 %²⁰. Por otra parte, se ha estimado que, en la gripe estacional, entre el 4 y el 22 % de las embarazadas van a desarrollar una enfermedad gripal y que en ellas el riesgo relativo para hospitalización se multiplica casi por 3 respecto de las no embarazadas⁵⁹. Durante la temporada de gripe de 2022 a 2023 en los EE. UU., los datos de vigilancia mostraron que casi la mitad de las mujeres en edad fértil (15 a 49 años) hospitalizadas por gripe estaban embarazadas⁶⁰.

Para proteger a las embarazadas y sus bebés frente a la enfermedad grave por el virus de la gripe la vacunación ha sido globalmente recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶¹. La vacunación de la embarazada proporciona un triple efecto: protección de la madre, del neonato y del lactante en los primeros meses de vida. Así, hay evidencia de que la vacunación antigripal durante el embarazo disminuye el riesgo tanto de la enfermedad como de las complicaciones de la misma entre las gestantes y sus bebés hasta los 6 meses de edad⁶².

Los estudios publicados de eficacia vacunal muestran cifras similares en madres y lactantes, que oscilan en función de la temporada gripal, pero que se estiman de 50,4 % y 48,8 %, respectivamente⁶³. En una revisión no sistemática⁶⁴ se comprobó que la vacunación con virus de la gripe inactivados durante el embarazo provocó títulos de anticuerpos neutralizantes suficientes y que la transferencia transplacentaria de anticuerpos protegió a los recién nacidos contra la infección por gripe, sugiriendo que la vacunación contra la gripe beneficia tanto a las madres como a sus hijos pequeños.

Un estudio de 2018 demostró que vacunarse contra la gripe reducía el riesgo de que una mujer embarazada fuera hospitalizada por gripe en un promedio del 40 %⁶⁵. En otro estudio, la vacunación materna se asoció con reducción de hospitalizaciones y visitas a urgencias asociadas a gripe en <6 meses. La EV fue mayor frente a hospitalización en <3 meses (53 %) y en nacidos de madres vacunadas en el tercer trimestre (52 %)⁶⁶. Ello justificaría por tanto la vacunación tras el parto de los contactos domésticos y de la propia madre en los casos en los que ésta, por el motivo que fuere, no se hubiese vacunado previamente.

La vacunación de la embarazada se ha demostrado segura tanto para la propia mujer como para el feto y el recién nacido. Los resultados de una revisión sistemática indican que la vacuna contra la gripe en la gestante no está asociada con un mayor riesgo de muerte fetal, aborto espontáneo o malformaciones congénitas⁶⁷. Otro estudio mostró que la vacunación materna contra la gripe tampoco se asoció con aborto espontáneo (RR 0,42, IC95 %: 0,12 a 1,45),



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



corioamnionitis (RR 0,78, IC95 %: 0,32 a 1,88), hipertensión gestacional (RR 0,78, IC95 %: 0,47 a 1,29), preeclampsia (RR 0,84, IC95 %: 0,54 a 1,27), diabetes gestacional (RR 1,16, IC95 %: 0,82 a 1,66) ni con parto prematuro (RR 0,94, IC95 %: 0,59 a 1,49). No se observaron, por otra parte, asociaciones entre la vacunación antigripal prenatal con anomalías congénitas, ingreso a la unidad neonatal, las puntuaciones bajas de test de Apgar y ventilación mecánica⁶⁸.

Las vacunas atenuadas de virus vivos y las adyuvadas están contraindicadas. En la actualidad se emplean vacunas inactivadas tetravalentes. Los datos de seguridad publicados con vacunas procedentes de cultivo celular hasta el momento no muestran diferencias respecto al resto de vacunas empleadas procedentes de cultivo en huevo⁶⁹.

En cuanto al momento óptimo para la vacunación durante la gestación, como quiera que ello depende más de la presentación de la epidemia de gripe estacional que de la edad gestacional, no se ha conseguido un consenso sobre cuál es el momento óptimo para la vacunación antigripal durante el embarazo. Los datos de una revisión sistemática⁷⁰ muestran que, vacunando tarde en el embarazo (al menos, 15 días antes del parto), se producen niveles más altos de anticuerpos en la madre y, por tanto, mayor transferencia de anticuerpos al feto en el momento del parto. No obstante, la vacunación en el primer o segundo trimestre del embarazo protegerá a la madre durante un periodo mayor de tiempo, pero con la posibilidad de un descenso de anticuerpos hasta el momento del parto y, por consiguiente, menor transferencia placentaria, dado que el feto recibe la mayor parte de los anticuerpos durante las últimas cuatro semanas de embarazo⁷¹. A pesar de que los mejores niveles de protección para el feto y recién nacido se alcanzan vacunando en el tercer trimestre, no se debería retrasar la administración de la vacuna si la estación gripal ha comenzado.

Se puede realizar la vacunación simultánea con la vacuna de tosferina (Tdap) si la embarazada está en edad gestacional apropiada para ello y también, si se da el caso, con la vacuna de la COVID-19 respetando los intervalos recomendados.

A pesar de esta recomendación globalmente aceptada y de la seguridad de la vacuna tanto para la madre como para el feto y el recién nacido las coberturas vacunales en la mayoría de los países es desafortunadamente baja. Así en los últimos datos publicados en España por parte del Ministerio de Sanidad correspondientes al año 2022 la cobertura fue del 53,59 %²⁹. En Europa los datos de cobertura para este colectivo han sido muy variables dependiendo de los países, aunque la mayoría se situaron por debajo del 60%⁷². En los EE. UU. la cobertura de vacunación en mujeres embarazadas durante la temporada de gripe de 2022 a 2023 fue inferior al 50 % y aproximadamente entre un 5 % y un 15 % menor que en las temporadas de gripe anteriores a la pandemia de COVID-19⁷³.

Uno de los factores que impide el incremento de coberturas es el desconocimiento por parte de los profesionales que atienden a las gestantes de la eficacia y seguridad de esta vacuna. Es, por tanto, una prioridad elaborar una estrategia multidisciplinar que forme e involucre a todos los profesionales en la información a la gestante de la importancia de esta vacunación⁷⁴.

Por todo ello, se recomienda la vacunación de la mujer embarazada con una dosis de vacuna inactivada en cualquier trimestre del embarazo durante la temporada estacional^{75,76} y si no se



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



hubiera vacunado se recomienda la vacunación durante el puerperio en los primeros 6 meses postparto⁷⁶.



Bibliografía

57. Mehrabadi A, *et al.* Association of Maternal Influenza Vaccination During Pregnancy With Early Childhood Health Outcomes. *JAMA*. 2021;325:2285-93.
58. Mátrai Á, *et al.* First-Trimester Influenza Infection Increases the Odds of Non-Chromosomal Birth Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*. 2022;14:2708.
59. Marshall H, *et al.* Vaccines in pregnancy: The dual benefit for pregnant women and infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:848-56.
60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Pregnant people hit hard by flu but many remain unvaccinated](#). Last Reviewed: December 9, 2022. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
61. WHO. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87:461-76.
62. Fell DB, *et al*; WHO taskforce to evaluate influenza data to inform vaccine impact and economic modelling. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: Final report of a World Health Organization working group. *Vaccine*. 2017;35:5738-50.
63. Madhi SA, *et al.* Maternal Flu Trial (Matflu) Team. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med*. 2014;371:918-31.
64. Takeda S, *et al.* Influenza vaccination during pregnancy and its usefulness to mothers and their young infants. *J Infect Chemother*. 2015;21:238-46.
65. Thompson MG, *et al.* Influenza Vaccine Effectiveness in Preventing Influenza-associated Hospitalizations during Pregnancy: A Multi-country Retrospective Test Negative Design Study, 2010–2016. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1444-53.
66. Sahni LC, *et al*; New Vaccine Surveillance Network Collaborators. Maternal Vaccine Effectiveness Against Influenza-Associated Hospitalizations and Emergency Department Visits in Infants. *JAMA Pediatr*. 2023;18:e235639.
67. McMillan M, *et al.* H. Influenza vaccination during pregnancy: a systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes. *Vaccine*. 2015;33:2108-17.
68. Mohammed H, *et al.* Safety and protective effects of maternal influenza vaccination on pregnancy and birth outcomes: A prospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100522.
69. Moro PL, *et al.* Reports of cell-based influenza vaccine administered during pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2013-2020. *Vaccine*. 2021;39:678-81.
70. Cunningham W, *et al.* Optimal timing of influenza vaccine during pregnancy: A systematic review and meta- analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13:438-52.
71. Dad N, *et al.* Vaccination in pregnancy - The when, what and how? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;265:1-6.
72. European Centre for Disease Prevention and Control. [Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States](#) – Overview of vaccine recommendations for 2017–



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



- 2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons. Stockholm: ECDC; 2018. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
73. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Flu, Tdap, and COVID-19 Vaccination Coverage Among Pregnant Women – United States, April 2021. [Internet] [consultado 04/mar/2024].
74. McHugh L, et al. National predictors of influenza vaccine uptake in pregnancy: the FluMum prospective cohort study, Australia, 2012– 2015. *Aust N Z J Public Health*. 2021;45:455–61.
75. Consejo Interterritorial del SNS. Calendario común de vacunaciones e inmunizaciones a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado 2024. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
76. Álvarez García FJ, *et al*; en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2024. *An Pediatr (Barc)*. 2024;100:34–45.



7.3 SARS-CoV-2

Al comienzo de la pandemia, no estaba claro si el SARS-CoV-2 podía transmitirse de la madre al feto. Se describieron casos de transmisión perinatal, sin saber si se produjeron por transmisión transplacentaria o por exposición ambiental al nacer, hasta que en julio de 2020 se demostró la transmisión transplacentaria del SARS-CoV-2 en un recién nacido de una madre infectada durante el tercer trimestre⁷⁷.

La infección por la COVID-19 reduce la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), lo que conduce a un aumento de la actividad de la angiotensina II seguido de un aumento de la respuesta inmune observado en pacientes con COVID-19⁷⁸. La unión del virus a los receptores ACE2 reduce su dinámica en las células epiteliales alveolares y activa la respuesta inmune adaptativa del huésped. Se liberan múltiples marcadores inflamatorios (principalmente interleucina IL-1b, IL-4, IL-10 e interferón g), que alteran la integridad de las células endoteliales y, por lo tanto, dificultan la barrera vesicular-capilar, lo que a menudo causa hipoxemia grave^{79,80}. De hecho, debido a la alteración de la inmunidad materna, así como a los cambios adaptativos en los sistemas respiratorio, cardiovascular y hematológico, existe un riesgo de susceptibilidad potencial de las mujeres embarazadas a la infección por COVID-19⁸¹.

Por todo ello, la embarazada tiene un mayor riesgo de enfermar gravemente por SARS-CoV-2 en comparación con las no embarazadas⁸². Sin embargo, una reciente revisión sistemática no mostró diferencias estadísticas en el aborto espontáneo en mujeres infectadas por SARS-CoV-2⁸³.

Dicho esto, una revisión sistemática y un metaanálisis de 92 estudios entre mujeres embarazadas con infecciones por el virus SARS-CoV-2 vs mujeres infectadas no embarazadas de la misma edad y sexo, encontró que el embarazo aumenta el riesgo de ingreso en unidades de cuidados intensivos (OR 2,13; IC95 %: 1,54 a 2,95), ventilación mecánica invasiva (OR 2,59; IC95 %: 2,28 a 2,94) y oxigenación por membrana extracorpórea (OR 2,02; IC95 %: 1,22 a 3,34)⁸⁴. En otra revisión sistemática de 111 estudios, que comparó los resultados de pacientes



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



embarazadas infectadas con SARS-CoV-2 con aquellas que no estaban infectadas, los autores concluyen que la infección aumenta significativamente las probabilidades de parto prematuro (OR 1,48; IC95 %: 1,22 a 1,8), preeclampsia (OR 1,6; IC95 %: 1,2 a 2,1), muerte fetal (OR 2,36; IC95 %: 1,24 a 4,46), mortalidad neonatal (OR 3,35; IC95 %: 1,07 a 10,5) y mortalidad materna (OR 3,08; IC95 %: 1,5 a 6,3)⁸⁵. También hay evidencia de que estos datos fueron peores durante la onda delta de la pandemia de SARS-CoV-2 en comparación con variantes anteriores⁸⁶, asociándose con mayor necesidad de soporte de oxígeno (incluida ECMO) y mortalidad materna. La gravedad de la enfermedad y las complicaciones del embarazo fueron similares en mujeres no vacunadas entre la onda ómicron y el período anterior a delta. La mala comunicación de los riesgos de infección por ómicron, considerándola como una variante de menor gravedad, puede afectar negativamente la aceptación de la vacunación entre las mujeres embarazadas.

Por el contrario, se ha demostrado que la vacunación materna contra el SARS-CoV-2 previene la enfermedad grave por SARS-CoV-2 durante el embarazo y reduce el riesgo de resultados obstétricos adversos incluidas enfermedades hipertensivas del embarazo, parto por cesárea, parto pretérmino o con bajo peso para la edad gestacional^{87,88}.

Las primeras recomendaciones de vacunación COVID-19 para mujeres embarazadas por parte del Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y el Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización surgieron en diciembre de 2020, poco después de que se autorizaran las nuevas formulaciones de vacunas. Estas recomendaciones se basaron en la vasta experiencia ya adquirida en el uso de otras vacunas inactivadas, principalmente contra la gripe y la tosferina, en mujeres embarazadas; así como en los resultados de estudios preclínicos realizados en modelos animales por los fabricantes de vacunas COVID-19⁸⁹. Pronto se descartaron los datos que sugerían que la vacunación contra la COVID-19 debería estar contraindicada en mujeres embarazadas. Y, mientras tanto, la exposición inadvertida a la vacuna de ARNm durante el embarazo, informada en algunos ensayos clínicos en los que las mujeres no sabían que estaban embarazadas, contribuyó a llenar el vacío de conocimiento sobre la seguridad y eficacia de las vacunas frente a la COVID-19. Además, la vigilancia poblacional en muchos países de la seguridad de la vacunación contra el COVID-19 en mujeres embarazadas no ha revelado síntomas alarmantes en cuanto al riesgo de complicaciones del embarazo y el impacto negativo de la vacunación en la salud del feto y del recién nacido⁹⁰.

En mujeres embarazadas, se pueden esperar reacciones adversas locales y sistémicas superponibles a las de la población general, es decir, dolor, hinchazón y enrojecimiento en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, cansancio, dolor de cabeza y dolor muscular y articular. El riesgo de miocarditis asociado con la vacunación con ARNm es similar al observado en la población general (aproximadamente 1/millón), al igual que la posibilidad de anafilaxia (2-5/millón)⁹⁰. Esto permitió a los expertos concluir que los beneficios de la vacunación contra la COVID-19 en mujeres embarazadas con especial riesgo de padecer la enfermedad superan los riesgos teóricos asociados a ella. De tal manera, que, hasta la fecha, se han emitido recomendaciones de vacunación contra la COVID-19 en mujeres embarazadas en 162 países de todo el mundo.



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



En resumen, las vacunas contra la COVID-19 han demostrado un excelente perfil de seguridad, una alta eficacia en ensayos clínicos^{91,92,93} y una alta efectividad en el mundo real^{94,95}. De hecho, tres estudios epidemiológicos recientes encontraron que la vacunación durante el embarazo se asoció con un riesgo reducido de infección por SARS-CoV-2 en sus recién nacidos durante los primeros 4 meses de vida y un riesgo reducido de hospitalización durante los primeros 5 meses de vida⁸⁸. Esto es así especialmente contra la variante original y Delta del virus. Y aunque datos recientes del mundo real sugieren una menor eficacia de la vacuna COVID-19 contra las variantes de ómicron actualmente circulantes, en el que el título de anticuerpos neutralizantes característicamente desciende entre 2 y 6 meses tras la primovacuna^{88,96}; un reciente estudio⁹⁷ ha demostrado que una dosis de refuerzo monovalente durante el embarazo conduce a mayores títulos de unión, y a la generación de anticuerpos neutralizantes en el momento del parto que son eficaces contra la variante ómicron en lactantes menores de 6 meses, los cuales son precisamente el grupo etario que tiene la mayor tasa de hospitalización asociada a COVID-19 en pediatría desde la aparición y difusión ubicua de las variantes de ómicron.

La IgG materna generada por la vacunación durante el embarazo atraviesa la placenta y está presente en la sangre del cordón umbilical al nacer y permanece detectable en la sangre de más de la mitad de los lactantes a los 6 meses de vida⁸⁴. Las primeras estimaciones sugieren que la vacunación después de las 20 semanas de embarazo tiene una efectividad del 80 % (IC95 %: 55 a 91) y la vacunación antes de las 20 semanas tiene una efectividad del 32 % (IC95 %: 43 a 68) para prevenir la hospitalización de lactantes menores de 6 meses con COVID-19⁹⁸. Esta mayor protección de los lactantes tras la vacunación en una fase avanzada del embarazo está en consonancia con los hallazgos de que los títulos máximos de anticuerpos en la sangre del cordón umbilical se alcanzan cuando la vacunación se produce entre finales del segundo y principios del tercer trimestre^{99,100}. Es probable que esto refleje títulos de IgG maternos más altos en el momento del nacimiento, cuando la vacunación se realizó más recientemente, ya que la eficiencia de la transferencia de IgG específica de Spike a través de la placenta es mayor después de la vacunación en el primer trimestre.

Por otro lado, cabe destacar que los títulos de anticuerpos anti-Spike observados en la sangre del cordón umbilical son más bajos después de la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo en comparación con la vacuna COVID-19 durante el embarazo^{87,88}, independientemente de la variante que motive la infección. Es probable que esto se deba a que el transporte de anticuerpos específicos del SARS-CoV-2 se ve comprometido después de la infección por SARS-CoV-2 en el tercer trimestre¹⁰¹.

Tras más de 3 años de pandemia, la situación epidemiológica de la COVID-19 ha cambiado significativamente. La evolución del SARS-CoV-2 hacia la variante ómicron y sus linajes y sublinajes: BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.5, XBB, BQ.11, BA.2.75.2 y BA.2.86, le ha hecho capaz de escapar a la acción de los anticuerpos neutralizantes, tanto producidos en el laboratorio (terapéuticos, monoclonales), como de los inducidos por las vacunas o por la infección lo que ha acarreado una pérdida de efectividad vacunal frente a la infección que puede perderse totalmente en solo 3 meses^{102,103,104,105}. Sin embargo, pese a la pérdida



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



relativamente temprana de la efectividad frente la infección, la protección frente a la enfermedad grave sigue siendo alta^{106, 107}.

En cualquier caso, gracias a la vacunación o la infección generalizada, o a ambos factores (la llamada inmunidad híbrida), se ha creado una inmunidad poblacional significativa; por lo que se estima que alrededor del 90 % de la población mundial es seropositiva¹⁰⁸. De tal manera, que, en marzo de 2023, la OMS publicó nuevas recomendaciones para la implementación de programas nacionales de vacunación contra la COVID-19 en el contexto del predominio de la variante ómicron del SARS-CoV-2 y sus subvariantes y el aumento de la inmunidad de la población. Por otro lado, en mayo de 2023 la OMS dejó de considerar COVID-19 como una Emergencia Sanitaria Internacional, lo cual supuso el cambio de la política preventiva contra el SARS-CoV-2, dirigiendo los esfuerzos hacia los más vulnerables, entre los que se incluyen las mujeres embarazadas; y especialmente aquellas de ≥ 35 años, con un IMC elevado, con hipertensión o diabetes gestacional¹⁰⁸. Esta estrategia de gestión beneficia a las personas en riesgo, incluidas las mujeres embarazadas, y es rentable en países con alta inmunidad poblacional.

Por otro lado, organismos internacionales y agencias reguladoras (ECDC, CDC, EMA y FDA), siguiendo recomendaciones del TAG-CO-VAC de la OMS, apuestan a partir de ahora por abandonar los preparados que contengan la cepa ancestral Wuhan, proponiendo utilizar vacunas monovalentes contra el linaje de ómicron XBB.1 (XBB.1.5 y XBB.1.16). La recomendación actual es que se ofrezca una vacuna de ARNm a todas las embarazadas siguiendo los planes de vacunación establecidos. Es importante tener claro que el principal beneficio de la vacunación contra el COVID-19 en el embarazo es la reducción del riesgo de enfermedad durante el embarazo.

La vacunación contra la COVID-19 se puede realizar en cualquier momento, antes o después de otras vacunas recomendadas para mujeres embarazadas tales como gripe y tosferina⁸⁸. La coadministración de vacunas es ampliamente recomendada y segura^{22,109}, siendo la implementación efectiva de la vacunación contra la COVID-19 en poblaciones vulnerables, como durante el embarazo, crucial, para lograr efectos óptimos del programa de vacunación universal. Por otro lado, respecto a la vacunación COVID-19 durante el período de lactancia, no se han encontrado componentes de las vacunas en leche, pero sí anticuerpos, y las Sociedades Científicas promueven la vacunación durante la lactancia por el probable beneficio añadido del paso de anticuerpos al lactante.

No obstante, las preocupaciones sobre posibles efectos adversos fetales y neonatales han provocado tasas de vacunación más bajas entre las personas embarazadas que en la población general de la misma edad¹¹⁰. Dicho esto, cabe destacar que la vacunación no se ha asociado con resultados adversos durante el embarazo ni con mayores tasas de ingreso en unidades neonatales¹¹¹. De hecho, un reciente estudio de seguridad poblacional¹¹² no solo no encontró evidencia de aumentos en los eventos neonatales adversos en recién nacidos de personas vacunadas contra COVID-19 durante el embarazo; sino que, por el contrario, la exposición a la vacuna COVID-19 durante el embarazo se asoció con tasas reducidas de hemorragia intracraneal no traumática, encefalopatía hipóxico-isquémica y mortalidad neonatal. La



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



reducción observada del riesgo puede reflejar factores de confusión residuales más que un efecto protector real de la vacunación. Sin embargo, estos hallazgos pueden brindar tranquilidad a las autoridades de salud pública, los médicos, las mujeres embarazadas y sus familias, de que los recién nacidos no tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos debido a la vacuna COVID-19 durante el embarazo. Además, un estudio paralelo¹¹³ de 142 006 recién nacidos (85 670 expuestos) nacidos en Ontario, Canadá, encontró que los recién nacidos de personas vacunadas contra la COVID-19 durante el embarazo tenían un riesgo significativamente menor de muerte neonatal que los nacidos de personas no vacunadas.

A pesar de la creciente evidencia sobre seguridad y eficacia y que la vacunación es abiertamente respaldada por las sociedades científicas, todavía no existe una aceptación total de la vacuna frente a la COVID-19 por parte de las mujeres embarazadas. La literatura demuestra que la vacilación o reticencia vacunal es aún más común durante el embarazo, y que la razón principal del rechazo de la vacunación entre las mujeres embarazadas es el temor a posibles consecuencias para el feto o para ellas mismas¹¹⁴. En un estudio reciente⁹⁰, se vio que uno de los factores asociados con la aceptación de la vacuna frente a la COVID-19 es un mayor nivel educativo; mientras que otro factor asociado a la aceptación de la vacuna fue el obstetra como principal fuente de información. Las razones detrás de la baja aceptación de la vacunación se encontraron principalmente en el bajo nivel de conocimiento sobre la enfermedad y la falta de recomendaciones por parte de los proveedores de atención médica, lo que generó dudas sobre la seguridad, eficacia y beneficios de la vacuna. Es necesario comprender las barreras de vacunación de la población para mejorar la inmunización materna a nivel local y nacional de manera más efectiva, proporcionando programas de intervención personalizados para mujeres embarazadas¹¹⁵. La literatura ya ha demostrado que las recomendaciones de los profesionales sanitarios han sido medios fundamentales para alentar a las mujeres embarazadas a vacunarse¹¹⁶. De hecho, durante la atención prenatal, el obstetra y la matrona tiene muchas más oportunidades que el médico de cabecera para aconsejar a las mujeres embarazadas sobre la conveniencia de vacunarse. El obstetra y la matrona es el profesional sanitario en el que más confían las mujeres embarazadas y es capaz de contrarrestar la desinformación generalizada sobre las vacunas.

En resumen, la vacunación materna frente a la COVID-19 proporciona un beneficio dual: la vacunación ofrece protección a las personas embarazadas y también puede brindar el beneficio adicional de proteger a sus lactantes, quienes no serían elegibles para la vacunación y dependen de la inmunidad adquirida a través de sus madres. Además, la vacunación materna proporciona una mayor persistencia de anticuerpos en sus lactantes en comparación con la inmunidad frente a una infección natural; sin olvidar que la evidencia actual respalda la seguridad y efectividad de la vacunación durante el embarazo. Por todo ello, se recomienda la vacunación con vacunas ARNm en cualquier momento de la gestación si no está vacunada, o recibir la dosis de refuerzo cuando corresponda independientemente del número de dosis recibidas.





SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



Bibliografía

77. Vivanti AJ, *et al.* Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11:3572.
78. Edlow AG, *et al.* Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2030455.
79. Hosseini ES, *et al.* The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology.* 2020;551:1-9.
80. Flannery DD, *et al.* Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios. *JAMA Pediatr.* 2021;175:594-600.
81. Fallach N, *et al.* Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large, population-based cohort study. *PLoS One.* 2022;17:e0270893.
82. Deng J, *et al.* Association of Infection with Different SARS-CoV-2 Variants during Pregnancy with Maternal and Perinatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:15932.
83. Rodriguez-Wallberg KA, *et al.* Outcomes of SARS-CoV-2 infection in early pregnancy—A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024 Jan 10. doi: 10.1111/aogs.14764. Online ahead of print.
84. Male V. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2022 May;22:277-82.
85. Sturrock S, *et al.* Neonatal outcomes and indirect consequences following maternal SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review. *BMJ Open.* 2023;13:e063052.
86. Birol Ilter P, *et al.* Maternal and perinatal outcomes of SARS-CoV-2 infection in unvaccinated pregnancies during Delta and Omicron waves. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60:96-102.
87. Goh O, *et al.* mRNA SARS-CoV-2 Vaccination Before vs During Pregnancy and Omicron Infection Among Infants. *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2342475.
88. Zerbo O, *et al.* Maternal SARS-CoV-2 vaccination and infant protection against SARS-CoV-2 during the first six months of life. *Nat Commun.* 2023;14:894.
89. Zavala E, *et al.* Global disparities in public health guidance for the use of COVID-19 vaccines in pregnancy. *BMJ Glob Health.* 2022;7:e007730.
90. Maranto M, *et al.* Factors Associated with Anti-SARS-CoV-2 Vaccine Acceptance among Pregnant Women: Data from Outpatient Women Experiencing High-Risk Pregnancy. *Vaccines (Basel).* 2023;11:454.
91. Baden LR, *et al*; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384:403-16.
92. Polack FP, *et al*; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603-15.
93. Sadoff J, *et al*; ENSEMBLE Study Group. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:2187-2201.
94. Dagan N, *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 2021;384:1412-23.



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



95. Thompson MG, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med.* 2021;385:1355-71.
96. Buchan SA, et al. Estimated Effectiveness of COVID-19 Vaccines Against Omicron or Delta Symptomatic Infection and Severe Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2232760.
97. Cardemil CV, et al; MOMI-Vax Study Group. Maternal COVID-19 Vaccination and Prevention of Symptomatic Infection in Infants. *Pediatrics.* 2024;153:e2023064252.
98. Halasa NB, et al. Overcoming COVID-19 Network. Effectiveness of Maternal Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccine During Pregnancy Against COVID-19-Associated Hospitalization in Infants Aged <6 Months - 17 States, July 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:264-70.
99. Rottenstreich A, et al. Timing of SARS-CoV-2 vaccination during the third trimester of pregnancy and transplacental antibody transfer: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:419-25.
100. Yang YJ, et al. Association of Gestational Age at Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination, History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, and a Vaccine Booster Dose With Maternal and Umbilical Cord Antibody Levels at Delivery. *Obstet Gynecol.* 2022;139:373-80.
101. Atyeo C, et al. Compromised SARS-CoV-2-specific placental antibody transfer. *Cell.* 2021;184:628-42.e10.
102. Price AM, et al; Overcoming Covid-19 Investigators. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2022;386:1899-909.
103. Dorabawila V, et al. Effectiveness of the BNT162b2 vaccine among children 5-11 and 12-17 years in New York after the Emergence of the Omicron Variant. *JAMA.* 2022;327:2242-4.
104. Cohen-Stavi CJ, et al. BNT162b2 Vaccine Effectiveness against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age *N Engl J Med.* 2022;387:227-36.
105. Tan SHX, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2022;387:525-32.
106. Watanabe A, et al. Assessment of Efficacy and Safety of mRNA COVID-19 Vaccines in Children Aged 5 to 11 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2023;177:384-94.
107. Li Y, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccine in children and adolescents with the Omicron variant: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2023;86:e64-e66.
108. Bednarek A, et al. Vaccination Guidelines for Pregnant Women: Addressing COVID-19 and the Omicron Variant. *Med Sci Monit.* 2024;30:e942799.
109. Consejo Interterritorial del SNS. [Recomendaciones de vacunación frente a gripe y COVID-19 en la temporada 2023-2024 en España.](#) Actualización. Septiembre 2023. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
110. Cui Y, et al. Attitudes and beliefs associated with COVID-19 vaccination during pregnancy. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e227430.
111. Rahmati M, et al. Effects of COVID-19 vaccination during pregnancy on SARS-CoV-2 infection and maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2023;33:e2434.



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



112. Norman M, *et al.* Neonatal Outcomes After COVID-19 Vaccination in Pregnancy. *JAMA*. 2024;331:396-407.
113. Jorgensen SCJ, *et al.* Newborn and Early Infant Outcomes Following Maternal COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA Pediatr*. 2023;177:1314-23.
114. Sznajder KK, *et al.* Covid-19 vaccine acceptance and associated factors among pregnant women in Pennsylvania 2020. *Prev Med Rep*. 2022;26:101713.
115. Cox E, *et al.* A Mother's Dilemma: The 5-P Model for Vaccine Decision-Making in Pregnancy. *Vaccines (Basel)*. 2023;11:1248.
116. Meghani M, *et al.* COVID-19 Vaccination Recommendations and Practices for Women of Reproductive Age by Health Care Providers - Fall DocStyles Survey, United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:1045-51.



7.4 VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (VRS)

Hay muy pocos datos sobre la carga de enfermedad por el virus respiratorio sincicial en las embarazadas. En una reciente revisión sistemática, los autores identificaron once estudios entre 2010 y 2022, la mayoría de los cuales reclutaron gestantes en entornos comunitarios, hospitalarios y ambulatorios. Entre 8126 embarazadas, la proporción con infecciones respiratorias que dieron positivo para el VRS osciló entre el 0,9 % y el 10,7 %, con una metaestimación del 3,4 % (IC95 %: 1,9 a 54). La tasa de incidencia combinada de episodios de infección por VRS entre personas embarazadas fue de 26,0 (IC95 %: 15,8 a 36,2) por 1000 personas y año. Las tasas de hospitalización por VRS informadas en dos estudios fueron de 2,4 y 3,0 por 1.000 personas/año. De cinco estudios que determinaron muertes asociadas al VRS entre 4708 embarazadas, no se informó de ningún fallecimiento. Tres estudios que compararon embarazadas con VRS positivo con otras VRS negativo no encontraron diferencias en las probabilidades de aborto espontáneo, muerte fetal, bajo peso al nacer y pequeños para la edad gestacional, aunque las gestantes con infección VRS positivo tuvieron mayores probabilidades de parto prematuro (OR 3,6; IC95 %: 1,3 a 10,3)¹¹⁷.

En un reciente estudio transversal en EE. UU.¹¹⁸, que consultó la muestra nacional de partos hospitalarios desde enero de 2016 hasta diciembre de 2019 (14 637 835 partos), encontraron 16 350 pacientes a las que se les diagnosticó infección por VRS en el momento del parto (tasa de incidencia de 11,2 por 10 000 partos). Hubo fluctuaciones estacionales en la tasa de infección por VRS, siendo la temporada de invierno el pico más alto de infecciones (diciembre a febrero; promedio 19,4 por 10 000) y la temporada de verano la más baja (junio a agosto; promedio 5,3 por 10 000). Las pacientes en el grupo de infección por VRS, en comparación con las que no la tuvieron, pertenecían con mayor probabilidad al grupo con mayor edad (≥ 35 años; 22,8 % frente a 17,8 %), obesidad (19,3 % vs. 10,9 %), fumadoras (9,6 % vs. 5,3 %), uso de drogas ilegales (4,4 % vs. 2,6 %), asma (12,7 % vs. 5,0 %), diabetes mellitus pregestacional (2,1 % vs. 1,1 %) e hipertensión pregestacional (7,2 % vs. 3,6 %). Además, tenían más probabilidades de parto por cesárea (45,1 % vs 32,3 %; OR ajustada [ORa], 1,39; IC95 %: 1,34 a 1,43) y parto prematuro (21,5 % vs. 10,1 %; ORa 1,77; IC95 %: 1,69 a 1,84), incluido el parto prematuro temprano (<34 semanas; 8,9 % vs. 3,1 %; ORa 2,04; IC95 %: 1,93 a 2,17) y extremadamente prematuro (<28 semanas; 2,4 % vs 1,1 %; ORa, 1,87; IC95 %: 1,69 a 2,07).



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



Entre los indicadores de morbilidad individuales, las probabilidades de síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ORa 2,62; IC95 %: 2,12 a 3,24) y sepsis (ORa 2,63; IC95 %: 2,15 a 3,32) fueron más del doble, además de tener más probabilidades de estancia hospitalaria prolongada (≥ 7 días; 87,8 vs. 15,6 por 1000; $p < 0,001$).

Por tanto, a pesar de las limitaciones de estos estudios, estos datos muestran que la vacunación de la embarazada con RSVPreF, además de tener como objetivo fundamental la protección de recién nacidos y lactantes en sus primeros meses de vida, podría ser beneficiosa también para las embarazadas con algunas condiciones subyacentes, ya que tienen mayor probabilidad de complicaciones si presentan una infección por VRS, lo cual podría ser tenido en cuenta por las autoridades sanitarias a la hora de tomar decisiones de salud pública.

Tras muchas décadas sin disponer de una medida preventiva frente al VRS que demostrara eficacia y seguridad, a finales de la década de los 90 se aprobó palivizumab, un anticuerpo monoclonal destinado a la prevención de la enfermedad por VRS en los recién nacidos y lactantes de riesgo. Mucho años después, y en pocos meses, afortunadamente tenemos a nuestra disposición otras dos medidas preventivas, no solo para niños en grupos de riesgo, sino para todos los recién nacidos y lactantes, que abren una nueva dimensión en las estrategias preventivas frente a dicho patógeno. Por un lado, otro anticuerpo monoclonal, nirsevimab, aprobado por la Comisión Europea el 31 de octubre de 2022, que respecto a palivizumab presenta una capacidad neutralizante de los anticuerpos, al menos, 50 veces mayor que palivizumab y la ventaja de una única dosis por temporada. Y, por otro lado, una vacuna, RSVPreF, aprobada por la Comisión Europea el 24 de agosto de 2023, destinada a la vacunación de la embarazada con el objetivo de, a través del paso de anticuerpos transplacentarios frente a la proteína F del VRS generados por la gestante tras la vacunación, proteger a los recién nacidos y lactantes hasta los 6 meses de edad frente a la enfermedad por VRS.

La aprobación de RSVPreF por las agencias reguladoras se basó en los resultados del ensayo clínico pivotal (estudio MATISSE)¹¹⁹ aleatorizado doble ciego fase 3, realizado en 7300 embarazadas sanas entre 18 y 49 años, de 18 países de ambos hemisferios, que recibieron entre la 24 y 36 semana de gestación una inyección intramuscular única de 120 μg de RSVpreF o placebo (1:1). El estudio fue realizado durante la pandemia covid, y se excluyeron embarazos de alto riesgo (riesgo de parto prematuro, embarazo múltiple o hijo anterior con una anomalía congénita clínicamente significativa). Los criterios de valoración principales de la eficacia fueron: IRTI atendida médicamente e IRTI grave asociadas al VRS en lactantes dentro de los 90, 120, 150 y 180 días después del nacimiento. Se consideró que un límite inferior del intervalo de confianza (IC) superior al 20 % cumplía el criterio de éxito de la eficacia de la vacuna (EV). Los criterios de valoración secundarios incluyeron IRTI asociada al VRS con asistencia médica, hospitalización asociada al VRS e IRTI con asistencia médica por cualquier causa, todos en los 360 días posteriores al nacimiento. Para los criterios secundarios, se consideró que un límite inferior del IC superior al 0 % cumplía el criterio de éxito de la EV. Entre los criterios de valoración exploratorios uno fue comparar la EV frente a casos de IRTI debidos al VRS A o al VRS B. Los principales resultados fueron:



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



- EV frente a IRTI por VRS grave: 81,8 % (IC99,5 %: 40,6 a 96,3) en los primeros 90 días de vida y 69,4 % (IC97,58 %: 44,3 a 84,1) a los 6 meses.
- EV frente a IRTI por VRS atendida médicamente: 57,1 % (IC99,5 %: 14,7 a 79,8, por lo que no cumplió con el criterio primario de eficacia) en los primeros 90 días de vida y del 51,3 % (IC97,58 %: 29,4 a 66,8) hasta los 180 días.
- EV frente a hospitalización: 67,7% (IC99,17%: 15,9 a 89,5) en los primeros 90 días de vida, y del 56,8% (IC99,17%: 10,1 a 80,7) hasta los 180 días, por lo que cumplió con el criterio secundario de eficacia, al tener un IC mayor del 0 %.
- La vacunación materna con RSVpreF no evitó la IRTI atendida médicamente por cualquier causa (no solo por VRS) dentro de los 90 días (eficacia 7,0 %; IC99,17 %: -22,3 a 29,3) o 180 días (eficacia 2,5 %; IC99,17 %: -17,9 a 19,4) posteriores al nacimiento.
- La EV frente a VRS A o VRS B en los primeros 180 días de vida para IRTI atendida médicamente fue del 26,9 % (IC95 %: -37,2 a 61,8) para el subtipo A y del 56,3 % para el B (IC95 %: 35,4 a 71,0), mientras que para IRTI grave fue del 50,0 % (IC95 %: -32,4 a 82,9) para A, y del 75,0 pata el B (IC95 %: 50,8 a 88,4).

En cuanto a seguridad, los principales criterios de valoración fueron la reactogenicidad y los eventos adversos (EA) en las participantes maternas en los 7 primeros días tras la vacunación, así como EA y afecciones médicas crónicas recién diagnosticadas en los bebés durante el primer mes de vida. En cuanto a EA de especial interés (EAEI) que se valoraron fueron: nacimiento o parto prematuro, bajo peso al nacer (≤ 2500 g), retraso en el desarrollo. Fueron informados como EAEI graves el parto extremadamente prematuro (< 28 semanas de gestación), el peso extremadamente bajo al nacer (≤ 1000 g) y las anomalías congénitas. Los criterios de valoración de seguridad en los bebés participantes incluyeron EA desde el nacimiento hasta el mes de edad. Adicionalmente se hizo un seguimiento de seguridad hasta los 12 meses de edad (hasta los 24 meses en los hijos de madres inscritas en el primer año del ensayo). Los principales resultados fueron:

- No se detectaron señales de seguridad en las participantes maternas ni en sus hijos durante el seguimiento hasta 24 meses.
- En los 7 primeros días tras la inyección, el EA local más común fue el dolor en el lugar de la inyección (41 % de las participantes del grupo de la vacuna y en el 10 % de los del grupo de placebo), mientras que de los sistémicos fueron el dolor muscular (27 % vs. 17 %) y cefalea (31 % vs. 28 %), ocurriendo el resto de EA informados similares entre ambos grupos. La mayoría fueron de intensidad leve a moderada y remitieron en los 2-3 días posteriores a su aparición.
- El porcentaje de EA informados dentro de 1 mes después de la inyección o dentro de 1 mes después del nacimiento fue similar en el grupo de la vacuna (13,8 % de las mujeres y 37,1 % de los bebés) y el grupo de placebo (13,1% y 34,5 %, respectivamente).
- La incidencia de parto prematuro fue del 5,7 % en el grupo de hijos de vacunadas (201 casos) y del 4,7 % en el grupo de placebo (169 casos), mientras que la de bajo peso al nacimiento fue del 5,1 % (181 casos) vs 4,4 % (155 casos), respectivamente.



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



- La incidencia de EA graves informados en bebés desde el nacimiento hasta los 24 meses fue similar en los dos grupos. Los investigadores no consideraron que ningún EA grave en lactantes estuviera relacionado con la vacuna.
- Una receptora de la vacuna RSVpreF murió por hemorragia posparto y shock hipovolémico. Durante el ensayo, se produjeron 10 óbitos fetales en 10 participantes del grupo de la vacuna y 8 en el grupo del placebo, y el aborto espontáneo durante un embarazo posterior ocurrió en 1 participante del grupo de la vacuna y 2 participantes del grupo de placebo. Se informó un total de 17 muertes en bebés y niños pequeños desde el nacimiento hasta los 24 meses de edad (5 en el grupo de la vacuna [0,1 %] y 12 en el grupo de placebo [0,3 %]).

Tras analizar estos datos, el 18 de mayo de 2023, el Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (The Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, VRBPAC) de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, voto favorablemente recomendar la vacunación por 14 votos a favor y 0 en contra en cuanto a eficacia vacunal, y por 10 a favor y 4 en contra en cuanto a seguridad vacunal debido al ligero incremento, aunque no significativo estadísticamente, de partos prematuros, y la posible interferencia con otras vacunas en el embarazo, siendo finalmente aprobada la vacuna por la FDA¹²⁰ el 21 de agosto para su uso entre la 32 (32 semanas y 0 días) y la 36 (36 semanas y 6 días) semanas de gestación en dosis única intramuscular para prevenir las IRTI asociadas al VRS en niños menores de 6 meses, pudiendo ser coadministrada con la Tdpa. La decisión de acotar su administración a esas semanas de gestación, presumiblemente se debe en gran parte a que el número de partos prematuros recogidos en el estudio en ese periodo gestacional es menor en el grupo de vacunadas (4,2 %, es decir un punto y medio menos que cuando el periodo de estudio de los datos es tras la vacunación entre las 24 y 36 semanas), mientras que el descenso es menor en el grupo del placebo (3,7 %, un punto menos).

El 21 de julio de 2023, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)¹²¹ recomendó autorizar RSVPreF, siendo finalmente autorizada por la Comisión Europea el 24 de agosto, para su uso entre las 24 y las 36 semanas de gestación. El 1 de diciembre fue efectiva la comercialización de RSVPreF (Abrysvo) en España, por lo que no ha estado disponible para el inicio de la temporada 2023-2024 ni se podido adoptar como parte de una estrategia de salud pública durante la misma por parte de las autoridades sanitarias.

Esta vacuna también ha sido aprobada en Argentina en septiembre 2023, Reino Unido (RU) en noviembre 2023 (tras la recomendación en junio del Comité Asesor de Vacunas del Reino Unido (JCVI) y Canadá en enero 2024. En Argentina y Canadá se aprobó para su administración entre las 32-36 semanas de gestación, mientras que en RU está aprobada entre las 28 y 36 semanas de gestación.

Tanto el Comité Asesor de Vacunas del Reino Unido (JCVI) como los CDC a través del Comité Asesor de Vacunas de los Estados Unidos (ACIP) han establecido recomendaciones para la vacunación materna frente al VRS como una de las estrategias posibles en la prevención de la infección grave por este virus en el lactante. En septiembre de 2023, el JCVI¹²² señaló que tanto



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



RSVPreF como nirsevimab son adecuados para un programa universal para proteger a recién nacidos y lactantes del VRS, sin mostrar preferencia por ninguno de los productos ni sobre si el programa elegido para proteger a los recién nacidos y los lactantes debe ser una vacunación materna o un programa de inmunización pasiva. Por lo tanto, se deben considerar ambas opciones para un programa universal, aunque sí que recomiendan dar preferencia a una oferta de todo el año para un programa de inmunización pasiva o de inmunización materna para garantizar una alta aceptación y por razones de efectividad operativa, porque su ejecución sería menos compleja y requeriría menos recursos, en comparación con la realización de campañas estacionales. También en septiembre, el ACIP emitió sus recomendaciones¹²³, publicadas el 13 de octubre, donde recomiendan proteger a todos los bebés menores de 6 meses contra las IRTI asociadas al VRS mediante el uso de la vacuna materna contra el VRS o la administración infantil de nirsevimab. No hay datos disponibles que comparen directamente la eficacia de nirsevimab y de RSVpreF. Aconsejan administrar RSVpreF a embarazadas durante septiembre-enero en la mayor parte de los EE. UU., para la protección de sus bebés durante la temporada del VRS. Indican también que RSVPreF puede coadministrarse con otras vacunas habituales en el embarazo, incluida la Tdpa, y que todavía no hay datos disponibles sobre la eficacia de la vacuna para proteger a los nacidos después de embarazos posteriores ni sobre la seguridad de dosis adicionales administradas durante embarazos posteriores, necesiándose datos adicionales para determinar si están indicadas dosis estacionales adicionales durante embarazos posteriores. Será necesario administrar nirsevimab en los bebés a pesar de que sus madres hubieran recibido RSVPreF en las siguientes circunstancias: nacido antes de 14 días tras haber recibido la gestante la vacuna, ya que no habrá dado tiempo a la transferencia transplacentaria de anticuerpos protectores, y a los bebés nacidos fuera de la temporada del VRS (es decir, entre abril y septiembre), ya que sus madres no recibieron RSVPreF estacional y, por lo tanto, se recomienda nirsevimab para estos bebés al inicio de la temporada de VRS si tienen <8 meses de edad.

En España, se está a la espera de la definición por parte del Ministerio de Sanidad de la estrategia de inmunización frente al VRS para la temporada 2024-2025, para conocer si se opta por una u otra estrategia de forma preferente, o si se aconseja que coexistan ambas.

Respecto a RSVPreF, la recomendación de la AEP y la SEGO, cuando esta vacuna esté aprobada como parte de una estrategia de Salud Pública en España, es la administración a la gestante de una dosis de la vacuna entre las 24 y 36 semanas de gestación, preferentemente entre las 32 y 36¹²⁴.



Bibliografía

117. Kenmoe S, *et al*; for PROMISE investigators. Burden of respiratory syncytial virus-associated acute respiratory infections during pregnancy. *J Infect Dis* 2023;229(Supplement_1):S51-60.
118. Cox KR, *et al*. Pregnant patients with respiratory syncytial virus infection: assessment of characteristics and maternal morbidity at delivery. *AJOG Glob Rep*. 2023;4:100289.



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



119. Kampmann B, *et al.* Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 2023;388:1451-64.
120. Foos and drug Administration (FDA). [FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants](#). August 21, 2023. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
121. European Agency Medicine (EMA). [First RSV vaccine to protect infants up to 6 months of age and older adult](#). 21 July 2023. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
122. JCVI. [Respiratory syncytial virus \(RSV\) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023](#). [Internet] [consultado 30/mar/2024].
123. Fleming-Dutra KE, *et al.* Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72:1115-22.
124. Documento de sobre vacunación en la embarazada. Consenso CAV-AEP y SEGO. *An Pediatr (Engl Ed).* 2024;100:268-74.



7.5 OTRAS VACUNAS

Existen situaciones especiales en las que la embarazada puede presentar un riesgo elevado de contraer una infección que requiera de la administración de vacunas e inmunoglobulinas que no se recomiendan de forma rutinaria a toda la población gestante. Entre las vacunas recomendadas sólo en situaciones especiales durante el embarazo se encuentran el resto de las vacunas inactivadas (hepatitis B, hepatitis A, tétanos y difteria, neumococo, meningococo y ántrax), salvo la del virus del papiloma humano^{125,126}.

Algunas vacunas sólo deben ser administradas si, de forma individualizada, el riesgo posexposición pudiera asociar una alta morbimortalidad para la madre. En estos casos, el riesgo de contraer la enfermedad supera el riesgo de la vacuna. Este sería el caso de las vacunas contra la fiebre amarilla, el cólera, la fiebre tifoidea, la rabia, la poliomielitis, la encefalitis centroeuropea y la encefalitis japonesa.

Las vacunas vivas o atenuadas están directamente contraindicadas durante el embarazo por el teórico riesgo para el feto (varicela, triple vírica, BCG, gripe intranasal y fiebre tifoidea oral). Las vacunas frente al ántrax (inactivada) y frente a la viruela del mono (virus vivo) se administrarán en situaciones extraordinarias tras la exposición a dichos agentes.

Hepatitis B

La vacuna frente a la hepatitis B ha probado ser segura y eficaz cuando se emplea durante el embarazo y está indicada en grupos de riesgo de infección que no se encuentren inmunizados previamente y que se hallen en situaciones de riesgo ocupacional, vayan a viajar con estancias prolongadas a zonas de alta endemicidad, usuarias de drogas por vía parenteral, mujeres con infección por VIH, hepatopatía o enfermedad renal crónica, riesgo por múltiples parejas sexuales y por riesgo de contagio de otras enfermedades de transmisión sexual. Así mismo, también se contempla su uso en aquellas que deban completar el esquema de inmunización comenzado antes del embarazo¹²⁷.



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



La pauta habitual sería de 3 dosis en pauta convencional (0, 1 y 6 meses), si bien durante la gestación se podría contemplar una pauta más corta (0, 1 y 4 meses) con una tasa de seroconversión del 90 % y sin asociar mayor tasa de efectos adversos por ello¹²⁸.

Si está indicada, la vacuna a utilizar será la recombinante convencional. Existen vacunas que contienen adyuvantes más recientes (CpG 1018, AS01B) que deben ser evitadas durante el embarazo al carecer de datos sobre su seguridad en la gestación.

Hepatitis A

La vacuna frente a la hepatitis A no está contraindicada durante el embarazo. En caso de alto riesgo de contagio o de desarrollar complicaciones graves asociadas (hepatopatía crónica, usuaria de drogas por vía parenteral, riesgo ocupacional o viaje a zonas de intermedia y alta endemicidad), está aconsejada su administración ya que la infección asocia alto riesgo de morbilidad tanto materna como fetal y neonatal¹²⁹. Se puede administrar como vacuna monocomponente frente a la hepatitis A o la combinada también frente a la hepatitis B, en función de la indicación¹³⁰.

Tétanos y difteria

Con el fin de disminuir el riesgo de tétanos y difteria a la gestante, así como para eliminar o disminuir estas enfermedades en el período neonatal, se administra la vacuna conjunta (Td) a todas las gestantes, con independencia del estado de vacunación anterior frente a tétanos y difteria. Se recomienda administrar una dosis en el tercer trimestre (entre las semanas 27 y 36, preferiblemente entre la 27 y la 28) en cada uno de sus embarazos, independientemente del periodo intergenésico¹³¹, conjuntamente con la vacuna frente a la tosferina (Tdpa).

En los casos en los que la embarazada no tenga la vacunación completa frente a tétanos y difteria (Td) previo a la gestación, sería recomendable administrar tres dosis (0, 1 y 6 meses), siendo una de ellas, la conjunta con tosferina (Tdpa)^{132,133}.

Neumococo

Las vacunas conjugadas y la polisacárida frente al neumococo puede administrarse a mujeres expuestas a un riesgo elevado de complicaciones de esta enfermedad durante el embarazo (por ejemplo, por inmunodeficiencia tras corticoterapia a dosis altas o quimioterapia)¹³⁴. Dada la escasa evidencia con respecto a efectos en el feto, preferiblemente se administrará en el segundo o tercer trimestre, si bien en casos de clara indicación, se puede adelantar al primer trimestre^{135,136}.

Meningococos

En gestantes en riesgo de contagio por sus condiciones sociolaborales o por exposición, estaría indicada la administración de la vacuna frente a *Neisseria meningitidis*, si bien la vacuna frente al serogrupo B debe ser diferida salvo en casos de riesgo de enfermedad por este serotipo, en los que el beneficio de su uso supera el potencial riesgo¹³⁷.



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



Fiebre amarilla

Se trata de una vacuna viva atenuada, y aunque no está contraindicada en el embarazo, sólo debe administrarse si existe un alto riesgo de exposición inminente, por ejemplo, por viaje a zonas endémicas¹³⁸, aunque estos siempre deben ser desaconsejados. Si bien no se han comunicado malformaciones congénitas ni muertes fetales tras la vacunación en el embarazo, sí que existe una serie en la que se describe un aumento en el riesgo de aborto. Así mismo, no queda claro una respuesta inmunitaria óptima cuando se vacuna a la embarazada (sobre todo en el tercer trimestre) en comparación con la población no gestante; es por ello por lo que, al contrario que en el resto de población sana, en las gestantes se recomienda administrar una nueva dosis previo a un viaje a una zona de riesgo^{139,140,141}.

Poliovirus

Se recomendará a las embarazadas no viajar a zonas donde el virus no ha sido eliminado. De forma general, sólo se administrará la vacuna inactivada (VPI) si existe un alto riesgo de contagio por exposición o viaje a zonas endémicas. No se han documentado efectos adversos en la gestante ni en el feto tras la vacunación con VPI o VPO. La pauta será la misma que para la población no gestante¹⁴².

Rabia

Tanto la vacuna como las inmunoglobulinas frente a la rabia pueden administrarse en gestantes. La profilaxis pre y posexposición debe recomendarse, si fuese necesario, ante un elevado riesgo de contagio, ya que el riesgo de una exposición siempre supera al de recibir la vacuna^{143, 144}.

Inmunoglobulinas

La ausencia de riesgos para la madre y para el feto hace que las inmunoglobulinas estén indicadas en la gestante tras su exposición a distintas enfermedades que asocian una elevada morbimortalidad materna y/o fetal y que, a su vez, tienen contraindicada su vacunación durante la gestación³⁷, como en el caso del sarampión o varicela, en gestantes expuestas no inmunizadas. Así mismo, está recomendada la profilaxis con inmunoglobulinas tras la exposición al tétanos, rabia, hepatitis A y hepatitis B.



Bibliografía

125. CAV-AEP. Calendario de Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2024. Madrid:AEP;2024. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
126. ACOG Committee Opinion No. 741: Maternal Immunization. *Obstet Gynecol.* 2018;131:e214-e217.
127. Murthy N, *et al.* Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older- United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72:141-4.



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



128. Sheffield JS, *et al.* Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;177:1130-5.
129. Nelson NP, *et al.* Prevention of hepatitis A virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020 [published erratum appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:294]. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69:1-38.
130. Moro PL, *et al.* Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System after hepatitis A and hepatitis AB vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:561.e1-6.
131. McMillan M, *et al.* Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2017;129:560-73.
132. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tdap (Pertussis) Vaccine and Pregnancy. 2017. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
133. Committee Opinion No. 718: Update on Immunization and Pregnancy: Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e153-7.
134. Kobayasi M, *et al.* Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. Adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:109-17.
135. Qiambao BP, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among pregnant Filipino women and placental transfer of antibodies. *Vaccine.* 2007;25:4470-7.
136. ACIP. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR. Recomm Rep.* 1997;46(RR-8):1-24.
137. Mbaeyi SA, *et al.* Meningococcal vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69:1-41.
138. Jackson BR, *et al.* Undated recommendations for the use of typhoid vaccine- Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:305-8.
139. Staples JE, *et al.* Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-7):1-27.
140. Staples JE, *et al.* Yellow fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:647-50.
141. Nasidi A, *et al.* Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993;87:337-9.
142. Ornoy A, *et al.* Congenital anomalies after oral poliovirus vaccination during pregnancy. *Lancet.* 1993;341:1162.
143. Sudarshan MK, *et al.* Assessing the safety of post-exposure rabies immunization in pregnancy. *Hum Vaccin.* 2007;3:87-9.
144. World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018 - Recommendations. *Vaccine.* 2018;36:5500-3.



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



8. VACUNACIÓN DURANTE EL PUERPERIO Y LA LACTANCIA MATERNA

El puerperio brinda la oportunidad de vacunar a aquellas mujeres que previamente a su gestación no cumplieran con las recomendaciones vigentes para la población en general o bien aquellas recomendadas durante el embarazo que no hayan sido administradas. En principio, todas las vacunas pueden ser empleadas durante este periodo, incluso con la lactancia materna (exceptuando la vacuna frente a la fiebre amarilla en escasas ocasiones)¹⁴⁵.

Cuando se vacuna a una madre lactando o durante la gestación, los anticuerpos IgA secretores se excretan en la leche materna, proporcionando inmunidad en las mucosas del recién nacido.

Con el fin de proteger a la madre y al recién nacido, se recomienda la vacunación previa al alta hospitalaria en el posparto o lo antes posible en el puerperio a mujeres no inmunizadas contra sarampión o rubeola, mediante la administración de la triple vírica³⁷.

Con relación a la varicela, previo al alta hospitalaria, está recomendada su administración si no existe inmunización previa documentada (vacunación o IgG positiva) o si la infección no ha sido pasada (varicela o herpes zóster).

La vacuna frente a tétanos, difteria y tosferina (Tdpa), en caso de no haberse aplicado durante la gestación, debe ser recomendada en el puerperio y preferiblemente administrada antes del alta hospitalaria, con el objetivo de proteger a la madre y también al recién nacido^{146,147} o lo antes posible, ya que confiere protección al recién nacido a partir de las dos semanas de su administración¹³².

La vacuna frente a la gripe puede ser administrada durante el puerperio y no está contraindicada en la lactancia materna¹⁴⁸. Se recomienda su administración al inicio de la temporada si no ha sido administrada durante el embarazo y hasta los seis meses posparto¹²⁵.

Actualmente se recomienda la vacuna frente a SARS CoV-2 de ARNm y recombinantes de vectores virales, también durante la lactancia materna, habiéndose objetivado anticuerpos que neutralizan al virus, pudiendo así proteger también al recién nacido frente a la infección¹²⁵.

La vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) puede ser administrada en el periodo posparto en aquellos casos en los que esté indicada según situación específica de la mujer. No está contraindicada en caso de lactancia materna¹⁴⁹.

La vacuna frente al neumococo puede administrarse a mujeres expuestas a un riesgo elevado de complicaciones de esta enfermedad durante el puerperio y no está contraindicada en la lactancia materna¹³⁴.

La vacuna frente a la rabia y las inmunoglobulinas posexposición pueden ser administradas durante el posparto en caso de viajes a zonas endémicas de alto riesgo o contacto con animales potencialmente infectados, no siendo la lactancia materna una contraindicación¹⁵⁰.

Con relación a la vacuna frente a la fiebre amarilla, aunque la evidencia es muy limitada, salvo en situaciones excepcionales de emergencia, el riesgo de meningoencefalitis en el recién



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



nacido alimentado con lactancia materna, contraindica la vacunación de la madre. En caso de que ésta tenga que ser empleada, en función de la edad del niño lactante y de si se encuentra en algún estado de inmunodeficiencia, se debe interrumpir o no la lactancia materna¹⁵¹:

- Si el lactante es menor de 9 meses o padece una inmunodeficiencia (primaria o secundaria a un tratamiento inmunosupresor), deberá tenerse en cuenta el riesgo de fiebre amarilla en la madre, priorizando su vacunación en caso de ser elevado y recomendando la interrupción temporal de la lactancia materna, desechando la leche durante las 2 semanas que sigan a la vacunación.
- Si el lactante es mayor de 9 meses y sano, la vacunación de la madre es compatible con mantener la lactancia materna y además habría que valorar, si estuviera indicada, la vacunación del propio lactante. Esta opción es también aceptable en lactantes de 6 a 9 meses en situaciones de muy alto riesgo (grandes epidemias de fiebre amarilla)^{152,153}.



Bibliografía

145. Sachs HC; Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. *Pediatrics*. 2013;132:e796-809.
146. Liang JL, *et al*. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2018;67:1-44.
147. Halperin BA, *et al*. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis*. 2011;53:885-92.
148. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (flu) vaccine and pregnancy. CDC; 2019. [Internet] [consultado 30/mar/2024].
149. Murphy EC, *et al*. Human Papillomavirus Inpatient Postpartum Vaccination: Clinical Guideline Implementation. *Obstet Gynecol*. 2023;142:108-16.
150. Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchae M, *et al*. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. *Clin Infect Dis*. 1995;20:818-20.
151. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Fiebre amarilla. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; sep/2023. [Internet] [consultado el 30/mar/2024].
152. WHO. Yellow fever vaccine and breastfeeding. Extract from report of GACVS meeting of 16-17 June 2010, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 23 July 2010. [Internet] [consultado el 30/mar/2024].
153. CDC. Yellow Book. Travel & Breastfeeding. Page last reviewed: May 01, 2023. [Internet] [consultado el 30/mar/2024].



9. ENSAYOS CLÍNICOS DE VACUNAS EN EL EMBARAZO

Como ya se ha comentado antes, las embarazadas generalmente quedan excluidas de la investigación clínica por motivos de seguridad. El primer ensayo con una vacuna documentado



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



en embarazadas se llevó a cabo en Papúa Nueva Guinea en 1961, y demostró que el toxoide tetánico durante el embarazo ejercía un papel protector contra el tétanos neonatal. Tras las tragedias de la talidomida, utilizado como tratamiento de la hiperémesis gravídica en el primer trimestre del embarazo en las décadas de 1950 y 1960, que produjo una gran teratogenicidad, y del dietilestilbestrol, un estrógeno sintético utilizado para disminuir el riesgo de aborto en embarazadas que causó el desarrollo de adenocarcinoma vaginal de células claras en mujeres cuyas madres lo recibieron en el embarazo, la FDA emitió en 1977 su guía más restrictiva sobre ensayos clínicos, excluyendo de estos a las mujeres en edad fértil, estuvieran tomando o no métodos anticonceptivos. Estas recomendaciones fueron posteriormente cuestionadas por activistas de derechos humanos, especialmente el hecho de que las mujeres no pudieran incluirse ni tomar medidas para evitar quedar embarazadas cuando fuera necesario durante los ensayos clínicos, y subrayaron que tales recomendaciones favorecían el interés del feto sobre el de la madre. Estos argumentos llevaron a la FDA a revisar las recomendaciones anteriores y publicar las directrices de 1993, que recomiendan una mejor representación y, por lo tanto, la inclusión de mujeres no embarazadas en la investigación clínica en etapas tempranas y considerar que la exclusión de este grupo de mujeres conducía a una falta sustancial de datos de seguridad de muchos medicamentos y vacunas^{4,154}.

Dentro de este reconocimiento cada vez mayor de la necesidad de realizar más investigaciones clínicas en embarazadas, múltiples organismos científicos y reguladores comenzaron a publicar directrices que alientan a los organizadores de ensayos a incluir mujeres embarazadas cuando sea adecuado. Por ejemplo, el Instituto Nacional de Salud (NIH) creó el Grupo de Trabajo sobre Investigación específica para embarazadas y mujeres lactantes (PRGLAC), que emitió un informe (2017) y un plan de implementación (2020) para superar los obstáculos para incluirlas en la investigación clínica. Además, en 2018, la FDA emitió recomendaciones sobre consideraciones científicas y éticas a tener en cuenta al realizar ensayos clínicos en este grupo, especialmente para los patrocinados por la industria.

Las demandas para incluir a las embarazadas en el desarrollo de vacunas se han intensificado por la escasez de datos sobre seguridad de las intervenciones terapéuticas en ellas, y especialmente tras los brotes de COVID-19, ébola y fiebre de Lassa, dado el efecto desproporcionado de estas enfermedades en las mujeres embarazadas y/o sus fetos, y donde solo un pequeño número de ensayos de vacunas incluyen a esta población.

En una revisión sistemática sobre ensayos clínicos de vacunas de emergencia, se muestra que las mujeres embarazadas estuvieron subrepresentadas en los ensayos clínicos de vacunas de emergencia de fase 2 y 3 entre 2009 y 2019, buscamos ensayos iniciados durante los brotes de influenza H1N1, síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio (MERS-CoV), zika y enfermedad por el virus del Ébola. En total, 8 protocolos incluyeron explícitamente a personas embarazadas; de estos, 3 fueron ensayos completados con resultados publicados. En dos estudios se informaron los embarazos incidentales y los resultados de las participantes embarazadas; diez estudios informaron eventos adversos graves relacionados con el embarazo sin mencionar el total de embarazos incidentales. Se informaron un total de 411 resultados de embarazos registrados, de los cuales 293 de los 3 estudios elegibles para embarazos tenían



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



resultados. Se informaron 71 eventos adversos graves relacionados con el embarazo en todos los ensayos clínicos con resultados¹⁵⁵.

Un estudio buscó ensayos clínicos de vacunas de fase 3 y 4 en poblaciones sanas registrados entre 2018 y 2023. De los 400 ensayos de vacunas registrados que cumplían con los criterios de inclusión, 217 (54 %) fueron patrocinados por la industria y 222 (56 %) tenían como objetivo la COVID-19. Solo se encontraron 22 estudios (6 %) que fueron diseñados para mujeres embarazadas o las incluyeron como parte de una población más grande. De estos 22 ensayos, 13 fueron diseñados específicamente para mujeres embarazadas; siete de ellas eran vacunas maternas destinadas para proteger al feto: tosferina (3), virus respiratorio sincitial (3) y la meningitis más tétanos (1); otras seis estaban dirigidas a la gripe (3), COVID-19 (2) o ébola (1). Sólo los ensayos de las vacunas contra el VRS y el ébola fueron patrocinados por la industria. También encontraron nueve estudios dirigidos a la población general que incluyeron mujeres embarazadas: COVID-19 (3), gripe (2), COVID-19 más gripe (2), ébola (1) y hepatitis B (1). Ninguno de estos estudios fue patrocinado por la industria¹⁵⁴.

En lo que respecta a las plataformas de vacunas, las embarazadas están excluidas de los ensayos de vacunas vivas debido principalmente a riesgos teóricos que podrían negarles medios de protección que necesitan con urgencia contra una enfermedad. Según una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios publicados en 2020 que analizaron la evidencia disponible sobre el uso de vacunas vivas atenuadas durante el embarazo, no encontró asociación entre vacunación y aborto espontáneo (OR 0,98; IC95 %: 0,87 a 1,10), muerte fetal (OR 1,04; IC95 %: 0,74 a 1,48), malformaciones (OR 1,09; IC95 %: 0,98 a 1,21), prematuridad (OR 0,99; IC95 %: 0,90 a 1,08) o muerte neonatal (OR 1,06; IC95 %: 0,68 a 1,65) en general, salvo para la vacuna contra la viruela: aumento de las probabilidades de malformaciones (OR 1,24; IC95 %: 1,03 a 1,49) y aborto espontáneo después de la inmunización del primer trimestre (OR 4,82; IC95 %: 2,38 a 9,77). Aunque no se encontraron pruebas de daños relacionados con las vacunas atenuadas distintas de la viruela con respecto a los resultados del embarazo, la calidad de las pruebas fue muy baja. Los riesgos generales parecen ser pequeños y deben sopesarse con los beneficios potenciales para la madre y el feto¹⁵⁶.

En cuanto a las vacunas vivas existentes para adultos, los CDC indican que la vacuna contra la fiebre amarilla es una precaución durante el embarazo, pero las mujeres embarazadas deben vacunarse si el riesgo de infección es alto. Otro ejemplo de vacuna administrada a mujeres embarazadas en circunstancias específicas es la vacuna contra el ébola con capacidad de replicación rVSV (Erbevo). Durante el brote de ébola de 2018-2020 en Kivu del Norte, República Democrática del Congo, la OMS revocó una recomendación anterior y recomendó administrar la vacuna en caso de un brote activo, ya que el virus mostró mayores tasas de mortalidad en mujeres embarazadas y/o sus fetos. En este caso, los beneficios de prevenir la enfermedad superaron los posibles riesgos para las mujeres embarazadas. Estos hallazgos resaltan la importancia de analizar el dilema ético de incluir a mujeres embarazadas en la investigación de vacunas vivas atenuadas a través de la relación beneficio/riesgo¹⁵⁶.

La inclusión de embarazadas en los ensayos clínicos es un tema complicado que no se puede abordar simplemente pidiendo la inclusión universal, ya que hay muchos elementos a tener en



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



cuenta. Las compañías farmacéuticas, que son los principales patrocinadores de los ensayos clínicos en general, podrían enfrentarse a graves repercusiones financieras si un estudio de vacuna se correlacionara con un efecto adverso grave como abortos espontáneos o malformaciones congénitas. El resultado es que la mayoría de los desarrolladores se protegen contra estas posibles consecuencias. Todavía existe una brecha en términos de inclusión de mujeres embarazadas en los ensayos de vacunas. Esta brecha debe abordarse urgentemente para minimizar los efectos devastadores que un futuro brote de enfermedades infecciosas podría tener en esta población¹⁵⁴.



Bibliografía

154. Salloum M, *et al.* The inclusion of pregnant women in vaccine clinical trials: An overview of late-stage clinical trials' records between 2018 and 2023. *Vaccine*. 2023;41:7076-83.
155. Minchin J, *et al.* Exclusion of pregnant people from emergency vaccine clinical trials: A systematic review of clinical trial protocols and reporting from 2009 to 2019. *Vaccine*. 2023;41:5159-81.
156. Laris-González A, *et al.* Safety of Administering Live Vaccines During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes. *Vaccines (Basel)*. 2020;8:124.



10. VACUNAS EN FASE DE INVESTIGACIÓN

En la actualidad se encuentran en diversas fases de investigación vacunas para administración en embarazadas con el objetivo de proteger al feto frente enfermedades como las producidas por el estreptococo del grupo B, el citomegalovirus o el ébola^{157,158}:

Estreptococo del grupo B (EGB)

El EGB es una causa mundial importante de sepsis y meningitis neonatal. La colonización materna por EGB en recto y vagina también se ha asociado con un mayor riesgo de parto prematuro y muerte fetal. Para proteger al feto y proporcionar inmunidad pasiva al bebé, se necesita una vacuna materna eficaz contra el EGB. Las vacunas conjugadas capsulares de polisacárido-proteína y las vacunas basadas en proteínas son las principales candidatas. Aunque hay 10 serotipos capsulares, 6 serotipos causan la enfermedad más invasora y están incluidos en una vacuna conjugada candidata (GBS6); mientras que de la familia de seis proteínas de membrana (proteínas tipo alfa), cuatro causan la mayoría de las enfermedades y están incluidas en una vacuna proteica candidata (GBS-NN/N2). Estas vacunas candidatas se encuentran actualmente en ensayos de fase 2 en embarazadas.

Citomegalovirus (CMV)

El CMV es una infección común que normalmente resulta en una enfermedad leve y autolimitada entre personas sanas. Sin embargo, es la infección congénita más común y una de las principales causas de pérdida auditiva en recién nacidos en todo el mundo. El CMV



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



congénito puede ocurrir en mujeres embarazadas que nunca han sido infectadas por CMV y adquieren la infección durante el embarazo (infección primaria). También puede ocurrir en mujeres que tuvieron una infección previa por CMV y experimentan una reactivación o se infectan con una cepa de CMV diferente durante el embarazo (infección secundaria). El mayor riesgo de infección congénita ocurre en bebés nacidos de madres con infección primaria por CMV. Los diversos modos de infección, junto con nuestra comprensión limitada de los mecanismos precisos a través de los cuales la inmunidad materna protege al feto, han complicado el desarrollo de una vacuna contra el CMV. Sin embargo, recientemente ha habido avances en el desarrollo de candidatas a vacunas contra el CMV, y varias de ellas se encuentran en etapas avanzadas de desarrollo. De todas las plataformas actuales, las basadas en el ARNm parece que son las que inducen una potente respuesta tanto humoral como celular, además de que ya existe experiencia de seguridad en embarazadas. Ya está en marcha el estudio en fase 3 que evaluará la eficacia de la vacuna contra la infección primaria por CMV en una población que incluye mujeres en edad fértil. Está previsto que finalice en el año 2026 y el objetivo final es que esta vacuna se administre a mujeres embarazadas para prevenir la infección por CMV de sus bebés.

Ébola

Aunque el embarazo fue un criterio de exclusión durante el desarrollo clínico de las vacunas contra el ébola cinco estudios registraron exposiciones inadvertidas al principio del embarazo o en nuevas concepciones dentro de los 60 días posteriores a la vacunación. Un estudio documentó una mayor frecuencia de pérdida del embarazo entre participantes vacunadas que entre participantes no vacunadas que quedó embarazada, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa y puede deberse a un sesgo de notificación. Actualmente, dos estudios de fase 3 están evaluando la vacuna Ad.26.ZEBOV durante el embarazo, especialmente posibles eventos adversos maternos e infantiles, como muerte materna y neonatal, aborto espontáneo, hemorragia posparto, malformación congénita y parto prematuro.



Bibliografía

157. Galiza EP, *et al.* Update on Vaccines in Antenatal Care. *Pediatr Infect Dis J.* 2024;43:e60-2.
158. Fell DB, *et al.* Safety of Vaccination During Pregnancy. En: *The Continuous Textbook of Women's Medicine Series – Obstetrics Module Volume 17. MATERNAL IMMUNIZATION.* Glob. libr. women's med. May 2023. [Internet] [consultado 30/mar/2024].





SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



11. CONCLUSIONES

Los cambios fisiológicos que acontecen durante el embarazo favorecen que las gestantes sean más susceptibles a enfermedades infecciosas, las cuales pueden llegar a ser graves e incluso fatales, tanto para la propia gestante como para el feto, pero también para el recién nacido y lactante, dado que estos todavía no son capaces de tener una respuesta inmunológica eficiente, y por tanto el paso de anticuerpos desde la madre al feto resulta fundamental en la protección durante los primeros meses de vida.

Todas las mujeres deberían entrar en el período de edad fértil con un calendario vacunal correctamente cumplimentado, sobre todo en lo que respecta a enfermedades como tétanos, tosferina, hepatitis B, sarampión, rubeola, parotiditis y varicela. Durante el embarazo, además de las vacunas recomendadas, en situaciones de riesgo determinadas, las vacunas inactivadas, podrían ser administradas en aquellas mujeres que no estuvieran correctamente inmunizadas con anterioridad, mientras que las vacunas atenuadas están contraindicadas.

A pesar de que la vacunación durante el embarazo es una medida preventiva muy importante para la prevención de la morbimortalidad asociada a las enfermedades infecciosas frente a las que van dirigidas, y de las campañas y recomendaciones realizadas por autoridades sanitarias, sociedades científicas y profesionales sanitarios, las coberturas vacunales son claramente mejorables, especialmente en lo que respecta a gripe y covid.

La aceptación de la vacunación y el aumento de las coberturas en las embarazadas depende de que los profesionales sanitarios transmitan información adecuada, fiable y basada en la evidencia sobre las enfermedades infecciosas y su repercusión en la salud tanto de la madre como del feto, recién nacido y lactante. Por tanto, deben tener formación específica que les ayude a dar dicha información y poder resolver cualquier duda o inquietud que las embarazadas puedan tener con respecto a la seguridad y beneficios de estas vacunas. Se debe aprovechar cualquier consulta o control por las matronas, enfermeras comunitarias, obstetras y médicos de familia para informar a la embarazada y su entorno de la importancia de que esté protegida y que proteja a su futuro hijo frente a esas enfermedades infecciosas. También los pediatras y las enfermeras pediátricas, mediante su participación en la educación maternal o aprovechando cualquier visita de la embarazada que acuda a consulta con otros hijos, deben participar en este objetivo. Todos debemos ser proactivos en la recomendación de las vacunaciones recomendadas durante la gestación, y aún más siendo una estrategia de salud pública tan importante.

La Asociación Española de Pediatría (AEP), a través de su Comité Asesor de Vacunas, y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) recomiendan las siguientes vacunas durante la gestación:

- Vacunación frente a gripe y covid, en cualquier trimestre del embarazo, y durante el puerperio (hasta los 6 meses) en aquellas embarazadas que no hubieran sido vacunadas durante la gestación.

Razones y bases de las recomendaciones



SEGO
Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia



- Vacunación frente a tosferina con Tdpa, entre las 27 y 36 semanas de gestación (el CAV-AEP da preferencia entre las 27 y 28 semanas). En caso de riesgo de parto prematuro, se puede administrar desde la semana 20.
- Vacunación frente al VRS con RSVPreF, entre las 24 y 36 semanas de gestación, de preferencia entre las 32 y 36 semanas.

En los próximos años se espera contar con otras vacunas para embarazadas que actualmente están en fase de investigación clínica, como las que están dirigidas a la prevención en el feto y recién nacido de la infección por citomegalovirus o el estreptococo del grupo B.

