

Efectividad y seguridad de vacunas contra COVID-19 en gestantes con más de 12 semanas de gestación

Nota técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 09: Efectividad y seguridad de vacunas contra COVID-19 en gestantes con más de 12 semanas de gestación

POBLACIÓN: Gestantes con más de 12 semanas de gestación

TECNOLOGÍA: Vacunas para COVID-19: AZD1222 (AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Janssen), BBIBP-CorV (Sinopharm) y BNT162b2 (Pfizer/BioNTech).

FECHA: setiembre 2021

ANTECEDENTES

El presente informe se efectúa en atención a la solicitud de la jefatura del INS. El objetivo del presente informe es describir la evidencia científica publicada respecto a la efectividad y seguridad de vacunas contra COVID-19 en gestantes con más de 12 semanas de gestación.

ANÁLISIS

INTRODUCCIÓN

Los cambios fisiológicos causados por el embarazo hacen que la gestante tenga una mayor propensión a hacer una infección por SARS-CoV-2 grave y complicaciones (1,2). A pesar de que las mujeres embarazadas con infección por SARS-CoV-2, que asisten o ingresan en los hospitales por cualquier motivo, tienen menos probabilidades de manifestar síntomas como fiebre, disnea y mialgia, es más probable que ingresen en la unidad de cuidados intensivos o necesiten ventilación invasiva en comparación con las mujeres no embarazadas en edad reproductiva (2,3). Debido a que las gestantes fueron excluidas de los ensayos clínicos de pre-autorización, los datos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas contra COVID-19 durante el embarazo son limitados (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en la actualización del 29 de julio de 2021 de su informe sobre la seguridad de las vacunas contra la COVID-19, no recomienda realizar pruebas de embarazo antes de la vacunación, ni retrasar o interrumpir la gestación a causa de la vacunación. También, indican que la vacunación con cualquiera de los productos de vacuna que han sido evaluados por el Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización (SAGE) de la OMS se puede ofrecer a las mujeres que están en dando de lactar (4). El Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés) del Reino Unido, en la actualización del 12 de agosto, sugiere que las gestantes pueden ser inmunizadas con las vacunas de los laboratorios Pfizer/BioNTech o Moderna debido a que son las que se han utilizado más ampliamente durante el embarazo en otros países y no se han identificado problemas de seguridad. Así mismo, en el caso de que la gestante haya recibido la primera dosis de la vacuna AstraZeneca y no haya tenido efectos secundarios graves, debe recibir la segunda dosis de esta misma vacuna (5). No mencionan restricciones de acuerdo a la edad gestacional. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos (EE.UU.), en la actualización del 11 de agosto, recomendó la vacunación contra la COVID-19 en

gestantes basados en la ausencia de problemas de seguridad en estudios con animales gestantes o sus bebés con las vacunas de Moderna, Pfizer-BioNTech o Janssen antes o durante el embarazo. Así como en los primeros reportes de efectividad de cohortes de seguimiento de gestantes vacunadas en Israel (6,7) y de reporte de eventos adversos de tres sistemas de monitoreo de seguridad implementados para recopilar información sobre la vacunación COVID-19 durante el embarazo en EE.UU (8).

La presente nota técnica tiene como objetivo describir la evidencia publicada respecto a la efectividad y seguridad de las vacunas contra COVID-19, con autorización de emergencia en el Perú, en gestantes con más de 12 semanas de gestación.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática hasta el 13 de agosto de 2021 en las bases de datos científicas MEDLINE/PubMed, EMBASE/Ovid, LILACS/Biblioteca virtual en salud (BVS), L.OVE/Epistemonikos y medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares) incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros) según cada base de datos para “vacuna COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “gestante”, “edad gestacional” y los nombres de cada vacuna con aprobación de emergencia en Perú por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (9). Se consideró la siguiente estructura PICO para las búsquedas:

P	Gestante con más de 12 semanas de gestación
I	Vacunas con aprobación de emergencia en Perú: 1. Vacuna desarrollada por Pfizer/BioNTech: BNT162b2 o Tozinameran o Comirnaty 2. Vacuna desarrollada por Sinopharm: BBIBP-CorV 3. Vacuna desarrollada por Astrazeneca, denominada AZD1222 o ChAdOx1 nCoV-19 o Covishield 4. Vacuna desarrollada por Janssen: Ad26.COV2.S
C	-
O	- Eficacia, efectividad y seguridad

Se incluyeron estudios de cohorte publicados o en etapa de pre-impresión (manuscritos no certificados por una revisión por pares) que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces de eficacia en gestantes con más de 12 semanas de gestación. Se consideraron publicaciones en idioma: inglés, español o portugués. Se excluyeron estudios realizados en animales. La selección de los estudios y extracción de los datos no fue pareada. No se hizo evaluación de riesgo de sesgo de las publicaciones incluidas.

RESULTADOS

De los estudios recuperados en las bases de datos consultadas, únicamente se identificaron 06 estudios de cohorte que incluyeron gestantes vacunadas con BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) desde el primer trimestre. No se identificaron estudios en gestantes vacunadas con BBIBP-CorV (Sinopharm), ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) ni Ad26.COV2.S (Janssen).

A continuación, se detallan las características de los estudios recuperados que en la Tabla 01.

Tabla 01. Características de los estudios que evalúan efectividad y/o seguridad de la vacunación con BNT162b2 a gestantes

Estudio	Lugar y fecha	Grupo de exposición y control	Edad (años)	Edad gestacional	Tiempo de seguimiento (días)	Desenlaces medidos
Goldhstein 2021 ⁽⁶⁾ Cohorte retrospectiva	Israel (Maccabi) 19/12/2020 a 28/02/2021	7530 gestantes vacunadas y 7530 no vacunadas emparejadas*	Media ± DE 31,1 ± 4,9	- <14 semanas: 21% - 14 – 26 semanas: 46% - ≥27 semanas: 33%	Mediana (RIC): 37 (21-54) para ambos grupos.	Incidencia de infección a los 28 días, eventos adversos y efectos sobre la gestación.
Balicer 2021 ⁽⁷⁾ Cohorte retrospectiva (Pre-impresión)	Israel (Clalit) 20/12/2020 a 03/06/2021	10 861 gestantes vacunadas y 10 861 no vacunadas emparejadas**	Media: 30 Mayores de 16 años	- 1° trimestre: 26% - 2° trimestre: 48% - 3° trimestre: 26%	Hasta 7-56 días después de la segunda dosis	Efectividad de la vacuna (EV)
Shimabukuro 2021 ⁽⁸⁾ Cohorte prospectiva	EE.UU 14/12/2020 a 28/02/2021	35 691 gestantes y no gestantes registradas en uno de los tres sistemas de control de la seguridad de vacunas [∞]	16 a 54 años	- <14 semanas: 28.8% - 14–28 semanas: 43.6% - ≥28 semanas: 25%	Seguimiento programado en puntos de tiempo designados de 10 a 12 semanas de diferencia.	Eventos adversos
Collier 2021 ⁽¹⁰⁾ Cohorte prospectiva	EE.UU Diciembre 2020 a abril 2021	103 mujeres: -Gestante: 30 -Lactancia: 16 -No gestante: 57 (56 recibieron BNT162b2 y 47 mRNA-1273)	18 a 45 años	- 1° trimestre: 17% - 2° trimestre: 50% - 3° trimestre: 33%	Mediana (RIC): -Gestante: 21 (14-36) -Lactancia: 26 (19-31) - No gestante: 21 (17-27)	Respuesta inmunológica
Gray 2021 ⁽¹¹⁾ Cohorte prospectiva	EE.UU 17/12/2020 a 02/03/2021	131 mujeres: -Gestantes: 84 -Lactancia: 31 -No gestante: 16	Media ± DE -Gestante: 34.1 ± 3.3 -Lactancia: 34.6 ± 2.6 -No gestante: 38.4 ± 8.3	Media: 23.2 semanas -1° trimestre: 11 (13%) -2° trimestre: 39 (46%) -3° trimestre: 34 (40%)	-V0 (en la primera dosis) -V1 (en la segunda dosis/perfil "principal") -V2 (2-6 semanas después de la segunda dosis/perfil de "refuerzo") - En el parto.	Respuesta inmunológica
Zauche 2021 ⁽¹²⁾ Cohorte retrospectiva (Pre-impresión)	EE.UU 14/12/2020 a 03/04/2021	2456 gestantes en el registro V-safe con al menos una dosis de	-30-34 años: 49,1% -35-39 años: 28,2%	-Pre concepción: 280 -1° trimestre (≥2 - <14	-	Riesgo acumulado de aborto espontáneo

		vacuna ARNm antes de la concepción o antes de las 20 semanas de gestación y que no informaron una pérdida de embarazo antes de completar las 6 semanas.		semanas): 1 230 -2° trimestre (≥14 - <20 semanas): 846		
--	--	---	--	--	--	--

DE: Desviación estándar, RIC: rango intercuartílico, EV: Efectividad de la vacuna definida como uno menos el riesgo relativo

* Se emparejaron 1:1 con las mujeres no vacunadas por edad, edad gestacional, área residencial, subgrupo de población, paridad y estado de vacunación contra la influenza.

** Se emparejaron de acuerdo a la edad, trimestre de embarazo, el área de vida geoestadística, sector poblacional, recuento de vacunas contra la influenza en los últimos 5 años y existencia factores de riesgo para COVID-19 grave.

° Los datos se tomaron de los Sistema de control de seguridad de vacunas: Sistema de Vigilancia “v-safe after vaccination health checker”, el registro “v-safe pregnancy” y el Sistema de Reporte de Eventos adversos asociados a la vacuna (VAERS)

ª Una de las gestantes recibió la vacuna de Ad.26.COV2.S (Janssen), 12 recibieron la vacuna de ARNm 1273 (Moderna) y 127 fueron vacunadas con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech).

Efectividad de la vacuna para prevenir la infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio

Goldshstein et al., (6) reportaron que entre las gestantes, la recepción de la vacuna BNT162b2 se asoció con un menor riesgo de infección incidente por SARS-CoV-2 frente a la no recepción de la vacuna ya que se halló un hazard ratio ajustado (HRa) para la infección incidente por SARS-CoV-2 de 0.22 (IC 95%: 0.11-0.43) en las gestantes vacunadas en comparación con las no vacunadas. A los 28 días, cuando 4 788 mujeres (63,6%) permanecieron en seguimiento en cada grupo, el número acumulado absoluto de eventos fue de 109 en el grupo vacunado y 158 en el grupo no vacunado, y la diferencia en las tasas de incidencia acumuladas fue del 0,80% (IC 95%: 0,47% -1,13%), con tasas de incidencia acumuladas del 1,55% (IC 95%: 1,26% -1,84%) entre las mujeres vacunadas y del 2,34% (IC 95%: 1,98% - 2,71%) entre las mujeres no vacunadas.

Balicer et al., (7) reportaron que la efectividad de la vacuna (EV: 1 – riesgo relativo) estimada para las infecciones documentadas fue del 67% (IC 95%: 40% - 84%) a los días 14 - 20 después de la primera dosis, 71% (33% - 94%) a los días 21-17 después de la primera dosis, y 96% (89% -100%), a los días 7 -56 después de la segunda dosis.

Efectividad de la vacuna para prevenir enfermedad sintomática

Goldhstein et al., (6) informaron que, entre las pacientes infectadas, se documentó la presencia de síntomas en 105 (89%) y 179 (89%) de las gestantes vacunadas y no vacunadas; respectivamente. Entre las infecciones confirmadas, no se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes sintomáticas, con un 83,8% frente a un 83,2% en los grupos vacunados y no vacunados; respectivamente ($p \geq 0,99$).

Balicer et al., (7) informaron que la EV estimada para la infección sintomática fue del 66% (IC 95%: 32%-86%) a los días 14 - 20 después de la primera dosis, 76% (30% - 100%) a los días 21-17 después de la primera dosis, y 97% (91% -100%), a los días 7 - 56 después de la segunda dosis.

Efectividad de la vacuna para prevenir hospitalización

Goldshstein et al., (6) informaron que la tasa observada de hospitalizaciones relacionadas con el SARS-CoV-2 fue del 0,2% entre el grupo vacunado frente al 0,3% entre el grupo no vacunado.

Balicer et al., (7) informaron que la EV para la hospitalización relacionada con COVID-19 fue del 89% (43% -100%) a los días 7- 56 después de la segunda dosis.

Inmunogenicidad

Collier et al., (10) reportaron que, en una pequeña muestra elegida por conveniencia, las vacunas de ARNm de COVID-19 fueron inmunogénicas en gestantes y mujeres en periodo de lactancia. Entre las mujeres embarazadas, la mediana del título de anticuerpos de unión fue 27 601 después de la vacunación y 1321 después de la infección. La mediana de títulos de neutralización de SARS-CoV-2 (NT50) del pseudovirus en las mujeres vacunadas no embarazadas (901), embarazadas (910) y lactantes (783) fue más alta que los títulos previos a la vacunación (20).

Gray et al., (11) reportaron que los títulos de anticuerpos inducidos por la vacuna fueron equivalentes en gestantes (mediana 5.59, RIC: 4,68-5,89) y mujeres en lactancia (mediana 5,74; RIC: 5,06-6,22) en comparación con mujeres no embarazadas (mediana 5,62; RIC: 4.77-5.98, P: 0.24). Todos los títulos fueron significativamente más altos que los inducidos por la infección primaria por SARS-CoV-2 durante el embarazo ($p < 0,0001$).

Anticuerpos de unión y neutralización en la sangre del cordón y leche materna

Collier et al., (10) utilizaron nueve muestras pareadas de sangre del cordón umbilical materno e infantil para evaluar la transferencia transplacentaria de anticuerpos neutralizantes y de unión provocados por la vacuna. La mediana de los títulos de anticuerpos IgG de unión a RBD en suero materno en el momento del parto fue de 14 953 en comparación con 19 873 en la sangre del cordón umbilical. La mediana de NT50 materna en el momento del parto fue de 1016 en comparación con 324 en la sangre del cordón umbilical.

Gray et al., (11) evidenciaron que los anticuerpos generados por la vacuna estaban presentes en todas las muestras de sangre del cordón umbilical y leche materna. Los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron más bajos en el cordón umbilical que en los sueros maternos, aunque este hallazgo no alcanzó significación estadística (Sueros maternos: mediana 104,7; RIC: 61,2-188,2; sueros del cordón umbilical mediana 52,3; RIC: 11,7-69,6; P: 0,05). La segunda dosis de vacuna (dosis de refuerzo) aumentó la IgG, pero no la IgA, en la sangre materna y la leche materna. No se observaron diferencias en la reactividad entre los grupos.

Efectividad de acuerdo a las variantes de preocupación (VOC) del SARS-CoV-2

Collier et al., (10) reportaron que en una pequeña muestra elegida por conveniencia, las vacunas de ARNm de COVID-19 indujeron respuestas inmunitarias contra las variantes del SARS-CoV-2. Las respuestas de los anticuerpos de unión fueron comparables con las proteínas RBD de tipo salvaje USA-WA1/2020 y B.1.1.7 (Alpha) en mujeres no embarazadas, embarazadas y lactantes y en muestras de cordón de lactantes, pero fueron menores para la proteína RBD de B.1.351 (Beta). La mediana del título de anticuerpos neutralizantes en mujeres no embarazadas, embarazadas y lactantes fue 3,5 veces menor para la variante B.1.1.7 (Alpha) y 6 veces menor para la variante B.1.351 (Beta) que para USA-WA1/2020. No hubo diferencias en las respuestas de células T específicas (células T CD4, células T de memoria central CD4, células T CD8T o células T de memoria central CD8) sobre estas variantes.

Balicer et al., (7) reportaron que estos resultados reflejan la VE principalmente contra la cepa de referencia original SARS-CoV-2 y la variante B.1.1.7 (Alpha), que fueron las cepas dominantes que circularon en Israel durante el período de estudio.

Término de gestación y efectos en el recién nacido

Goldstein et al., (6) indicaron que, durante el período de seguimiento del estudio, 1 387 (18,4%) de las mujeres vacunadas y 1 427 (18,9%) de las no vacunadas llegaron al final del embarazo. No hubo diferencias notables entre los grupos vacunados y no vacunados con respecto a la pre-eclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, peso al nacer, abortos, mortinatos, muerte materna o embolia pulmonar.

Gray et al., (11) reportaron que 13 participantes tuvieron su parto durante el período de estudio, las 13 fueron vacunadas en el tercer trimestre. Solo una participante, a los 17 días después de la primera dosis de la vacuna, inició con trabajo de parto prematuro espontáneo a las 35 semanas de gestación.

Zauche et al., (12) en un artículo en pre-impresión, reportaron que entre 2 456 gestantes que recibieron una vacuna de ARNm COVID-19 (ARNm 1273 o BNT162b2) antes de la concepción (30 días antes del primer día del último ciclo menstrual o 14 días después) o antes de las 20 semanas de edad gestacional y que habían completado al menos las 6 semanas de gestación, el riesgo acumulado de abortos espontáneos (AE) entre las 6 y 19 semanas de gestación fue del 14,1% (IC 95%: 12,1 - 16,1%). Utilizando la estandarización por edad directa para la población de referencia seleccionada, el riesgo acumulado estandarizado por edad de AE fue del 12,8% (IC 95%: 10,8–14,8%). De las participantes que tuvieron AE entre las semanas 6 y 19 de gestación, 33 (20%) tenían antecedente de un AE previo y 26 (15,8%) de 2 a más AE. Las cifras de AE reportadas estarían dentro de lo esperado en la frecuencia de AE en la población general, en la cual los AE ocurren en 11 a 16% de los embarazos clínicamente reconocidos, siendo más frecuente durante el primer trimestre.

Eventos adversos

Goldstein et al., (6) reportaron que 68 mujeres vacunadas durante el embarazo notificaron eventos adversos posiblemente relacionados con la vacuna. Tres de estas mujeres también se infectaron con SARS-CoV-2 cerca de la vacunación; una revisión manual de sus síntomas indicó que era más probable que estuvieran asociados con la infección que con la vacuna. Ninguno de los informes indicó fiebre prolongada

o reacciones adversas graves. Las molestias reportadas con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza (n=10; 0,1%), debilidad general (n=8; 0,1%), dolor de estómago (n=5; <0,1%), dolor no especificado (n=6; <0,1%), mareos (n=4; <0,1%) y erupción cutánea (n=4; <0,1%). Tres pacientes informaron ardor en los ojos o visión borrosa; todos los síntomas duraron menos de 1 día.

Shimabukuro et al., (8) reportaron que el dolor en el lugar de la inyección, fatiga, dolor de cabeza y mialgia fueron las reacciones locales y sistémicas más frecuentes después de cualquiera de las dosis de ambas vacunas y se notificaron con mayor frecuencia después de la dosis 2 para ambas vacunas. La temperatura medida por el participante en 38 °C o superior fue informada por menos del 1% de los participantes el día 1 después de la primera dosis y por el 8% después de la segunda dosis para ambas vacunas. Las mujeres embarazadas no informaron tener reacciones graves con más frecuencia que las mujeres no embarazadas, excepto las náuseas y los vómitos, que se informaron con una frecuencia ligeramente mayor solo después de la segunda dosis.

Collier et al., (10) reportaron que después de la segunda dosis, 27 mujeres no embarazadas (52%), 4 embarazadas (14%) y 7 mujeres en lactancia (44%) informaron presentar fiebre. No se observaron eventos adversos graves o complicaciones del embarazo o neonatales.

CONCLUSIONES

- Los resultados de los estudios observacionales de vacunación en gestantes, que incluyeron a participantes desde el primer trimestre de gestación, reportan la disminución de la incidencia de infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio en las gestantes vacunadas en comparación a las gestantes no vacunadas.
- Los niveles de anticuerpos neutralizantes generados por la vacunación en gestantes y mujeres en lactancia fueron similares a los alcanzados en mujeres no embarazadas en edad reproductiva.
- Los anticuerpos producidos por la gestante, posterior a la vacunación, podrían ser transmitidos por el cordón umbilical y la leche materna.
- En relación a las variantes de preocupación (VOC), la respuesta neutralizante de los anticuerpos generados posterior a la vacunación de las gestantes fue menor frente a las variantes B.1.1.7 (Alpha) y B.1.351 (Beta) en comparación a la actividad neutralizante frente al tipo salvaje del SARS-CoV-2.
- En relación a los efectos de la vacuna COVID-19 sobre complicaciones de la gestación, no hubo diferencias entre el grupo de gestantes vacunadas y no vacunadas.
- Un estudio, en pre-impresión, reportó que en gestantes entre 6 y 19 semanas de gestación vacunadas con vacuna de ARNm COVID-19 (ARNm 1273 o BNT162b2) el riesgo acumulado de abortos espontáneos (AE) fue de 14.1%. De las 165 participantes que presentaron un AE, 33 (20%) tenían antecedente de un AE previo y 26 (15.8%) de 2 a más AE. Según los autores, estos resultados estarían dentro del rango de abortos espontáneos que ocurren en población general (11-16%), lo cual se produce principalmente en el primer trimestre de gestación



- Sobre los eventos adversos, se presentaron con mayor frecuencia después de la segunda dosis siendo todos leves, no se reportó ningún evento adverso grave.

REFERENCIAS

1. Donders G, Grinceviciene S, Haldre K, Lonnee-Hoffmann R, Donders F, Tsiakalos A, et al. ISIDOG Consensus Guidelines on COVID-19 Vaccination for Women before, during and after Pregnancy. *J Clin Med.* el 29 de junio de 2021;10(13):2902.
2. Zamparini J, ChB M, Saggars RT, Paed F, Wise AJ. Considerations for COVID-19 vaccination in pregnancy. *In Pract.* 2021;111(6):6.
3. Allotey Jhon SE. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. [citado el 16 de agosto de 2021]; Disponible en: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3320>
4. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines safety [Internet]. [citado el 14 de agosto de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines-safety](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines-safety)
5. Pregnancy, breastfeeding, fertility and coronavirus (COVID-19) vaccination [Internet]. nhs.uk. 2021 [citado el 14 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/pregnancy-breastfeeding-fertility-and-coronavirus-covid-19-vaccination/>
6. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA* [Internet]. el 12 de julio de 2021 [citado el 16 de agosto de 2021]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782047>
7. Balicer R, Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Pregnancy [Internet]. *In Review*; 2021 jul [citado el 16 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-665725/v1>
8. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* el 17 de junio de 2021;384(24):2273–82.
9. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Grgas. Autorización de Vacunas contra el COVID-19 [Internet]. [citado el 16 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/main.asp?Seccion=1066>
10. Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA.* el 15 de junio de 2021;325(23):2370.
11. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* el 26 de marzo de 2021;
12. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY, et al. Receipt of mRNA COVID-19 vaccines preconception and during pregnancy and risk of self-reported spontaneous abortions, CDC v-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry 2020-21 [Internet]. *In Review*; 2021 ago [citado el 16 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-798175/v1>
13. Linnakaari R, Helle N, Mentula M, Bloigu A, Gissler M, Heikinheimo O, et al. Trends in the incidence, rate and treatment of miscarriage—nationwide register-study in Finland, 1998–2016. *Hum Reprod.* el 20 de noviembre de 2019;dez211.

14. Sacinti KG, Kalafat E, Sukur YE, Koc A. Increased incidence of first-trimester miscarriage during the COVID -19 pandemic. *Ultrasound Obstet Gynecol.* junio de 2021;57(6):1013–4.
15. Griebel CP. Management of Spontaneous Abortion. *Spontaneous Abort.* 2005;72(7):8.

Autor

Isabel Silva Ocas¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.