







**SAFETY OF COVID-19 IMMUNIZATION IN ADULT
PREGNANT WOMEN: A SYSTEMATIC REVIEW.**

**SEGURIDAD DE LA INMUNIZACIÓN CONTRA COVID-19 EN
MUJERES EMBARAZADAS ADULTAS: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA.**

Autores:

Durán-Pincay, Mercy Doménica
UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE QUITO
EGRESADA DE LA MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA CON MENCIÓN EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA APLICADA.
Quito – Ecuador
 mercy.duran@ute.edu.ec
 <https://orcid.org/0000-0003-3335-641X>


Pabón-Angulo, Josselyn Rafaela
UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE QUITO
EGRESADA DE LA MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA CON MENCIÓN EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA APLICADA.
Quito – Ecuador
 pajr1027270@uce.edu.ec
 <https://orcid.org/0000-0002-8279-1357>

Dr. Viteri-García, Andrés Alejandro, Msc
UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE QUITO
PROFESOR DE POSTGRADO CIENCIAS DE LA SALUD
Quito – Ecuador
 andres.viteri@ute.edu.ec
 <https://orcid.org/00000-0003-0393-2404>

Citación/como citar este artículo: Durán-Pincay, Mercy Doménica., Pabón-Angulo, Josselyn Rafaela. y Viteri-García, Andrés Alejandro. (2023). SEGURIDAD DE LA INMUNIZACIÓN CONTRA COVID-19 EN MUJERES EMBARAZADAS ADULTAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA, 7(2), 1132-1159.

<https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.2.2023.1132-1159>

Fechas de recepción: 24-ABR-2023 aceptación: 24-MAY-2023 publicación: 15-JUN-2023

 <https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>
<http://mqrinvestigar.com/>

RESUMEN

Con la declaración de la pandemia, la comunidad científica dirigió sus esfuerzos en contener el nuevo Coronavirus, aunado a la creación de vacunas seguras y eficaces. Con el fin de evaluar la seguridad de las vacunas contra COVID -19 en mujeres embarazadas se realizó una revisión sistemática registrada en PROSPERO (385096). Siguiendo las directrices de PRISMA-P; las referencias, se cargaron en el software Rayyan. Para el análisis del sesgo de estudios se utilizó escala ROBINS de Cochrane. Se evaluó la posibilidad de metaanálisis a través del cálculo de Odds Ratio, con intervalo de confianza 95% para medir el tamaño del efecto, el análisis de heterogeneidad entre los estudios mediante el método Mantel – Haenszel y el inverso de la varianza. Debido a la alta heterogeneidad entre estudios, se realizó un análisis de subgrupos por tipo de riesgo de sesgo serio y por tipo de estudios de cohorte retrospectiva. Los cálculos y el diseño del Forest plot se realizó en el programa RevMan5. La hemorragia postparto, se presentó mayormente en mujeres vacunadas; el evento pequeño para la edad gestacional, parto pretérmino e ingreso a UCIN, se presentó mayormente en mujeres no vacunadas. En el análisis de sensibilidad la vacuna se presentó como factor protector en mujeres embarazadas para prevenir la ruptura prematura de membranas (OR 0,48; IC95% 0.29-0.79). A pesar del análisis por subgrupos, no se logró una heterogeneidad aceptable para realizar metaanálisis. Se concluye que la vacunación de madres embarazadas no representa gran riesgo para el desarrollo de complicaciones materno- neonatales.

Palabras claves: COVID-19, embarazo, vacuna, complicaciones.

ABSTRACT

With the declaration of the pandemic, the scientific community directed its efforts to contain the new Coronavirus, together with the creation of safe and effective vaccines. In order to evaluate the safety of vaccines against COVID-19 in pregnant women, a systematic review registered in PROSPERO (385096) was carried out. Following PRISMA-P guidelines, references were loaded into Rayyan software. The Cochrane ROBINS scale was used for the analysis of study bias. The possibility of meta-analysis was evaluated through the calculation of Odds Ratio, with 95% confidence interval to measure the effect size, the analysis of heterogeneity between studies using the Mantel-Haenszel method and the inverse of the variance. Due to the high heterogeneity between studies, a subgroup analysis was performed by type of serious risk of bias and by type of retrospective cohort studies. Forest plot calculations and design were performed in RevMan5 software. Postpartum hemorrhage occurred mostly in vaccinated women; small-for-gestational-age event, preterm delivery and NICU admission occurred mostly in unvaccinated women. In the sensitivity analysis, the vaccine was presented as a protective factor in pregnant women to prevent premature rupture of membranes (OR 0.48; 95%CI 0.29-0.79). Despite the analysis by subgroups, acceptable heterogeneity was not achieved for meta-analysis. It is concluded that vaccination of pregnant mothers does not represent a great risk for the development of maternal and neonatal complications.

Key words: COVID-19, pregnancy, vaccine, complications, complications.

INTRODUCCIÓN

A finales del año 2019 el mundo fue sorprendido con la aparición de un nuevo Coronavirus (Hu, B., et al., 2021). Este virus se presentó con alta transmisibilidad y patogenicidad. Se mostró inicialmente como una enfermedad con síntomas respiratorios, que con el tiempo fue transformándose a un complejo síndrome viral con manifestaciones gastrointestinales, neurológicas, renales, hepáticas, psiquiátricas y otras más en estudio. A esta enfermedad emergente se le denominó enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (Lamers, M.M., Haagmans, B.L. 2022). Diversos estudios mostraron que la edad, sexo, raza/etnicidad y comorbilidad influenciaban en la forma directa en la presentación y gravedad del COVID-19 (Booth, A., et., 2021).

Múltiples investigadores como Khalil, A., et al., (2020), Oakes, M.C., et al., (2021), Knight, M., et al., (2020) y Sculli, M.A., et al., (2021) sugirieron que el curso del COVID-19 podría tener un impacto más grave en mujeres embarazadas, con un mayor número de complicaciones e inclusive problemas en el feto o en el neonato a causa de la infección materna por SARS-CoV-2.

Las consecuencias de una infección viral durante el embarazo tienen un amplio espectro que puede ir desde ningún efecto, hasta la pérdida del embarazo (aborto espontáneo, muerte fetal, retraso del crecimiento intrauterino), o en muchos casos, la infección fetal genera síndromes virales congénitos, anomalías congénitas, enfermedades de órganos con secuelas de diferente gravedad. (Racicot, K., & Mor, G. 2017).

En junio de 2022 se dieron a conocer algunos datos importantes relacionados con la infección por SARS-CoV-2, en mujeres embarazadas con edades comprendidas entre 15 a 44 años en el periodo previo a la variante delta (enero 2020 - junio 2021) el riesgo de ingresar a UCI era del 41 % o más, y el peligro de muerte era 3.3 veces más alto (Strid, P., et al., 2022).

A nivel mundial se han establecido pautas generales en los esquemas de vacunación y manejo de pacientes, así como protocolos adaptados a las en mujeres embarazadas. (Mate, A., et al., 2021). La inmunización materna contra

diversas enfermedades infecciosas puede ofrecer ventajas para las mujeres, previniendo la morbilidad y mortalidad materna, además de conferir inmunidad pasiva a los recién nacidos. Actualmente continúan desarrollándose ensayos clínicos que evalúan la inmunogenicidad, la seguridad y la tolerabilidad de algunas de las vacunas disponibles contra la enfermedad por COVID-19) en mujeres embarazadas y lactantes (Sampieri, C.L., & Montero, H. 2022).

Algunos estudios sugieren que el SARS-CoV-2 puede detectarse en la placenta, principalmente en la capa sincicio-trofoblástica de las vellosidades coriónicas, pero es poco probable que la infección placentaria pueda desempeñar un papel importante en la causa de problemas fetales y neonatales (Pique-Regi, R., et al., 2020; Auriti, C., et al., 2021).

Las vacunas hasta el momento disponibles se han denominado según el tipo de empresa que las suministra con diferentes tecnologías de diseño: Pfizer-BioNTech (BNT162b2 – ARNm), Moderna (mRNA-1273 – ARNm), AstraZeneca-Oxford (AZD1222 – vector viral), Johnson & Johnson – Janssen (Ad26.COVS-2 – vector viral), Gamaleya (Sputnik V – vector viral), Bharat Biotecnología (Covaxin – vector viral), Sinovac Biotech (CoronaVac – virus inactivado), Sinopharm (BBIBP-CorV – virus inactivado), CanSino (Convidecia – Ad5- nCoV-S – vector viral), Valvena (VLA2001 – vector viral) Novavax (NVX-CoV2373 – subunidad proteica) y el VECTOR (EpiVacCorona - subunidad proteica) (Tregoning, J.S., et al., 2021; OPS 2021).

Es importante considerar que existen pocos ensayos clínicos que estudien la inmunogenicidad, la seguridad y la tolerabilidad de las vacunas contra la COVID-19 en mujeres embarazadas y el producto del embarazo, la aparición de nuevas variantes (Badell, M.L., et al., 2022), además de que existen datos limitados sobre la seguridad de la vacunación y los resultados del embarazo en comparación con la población general, que se traducen en un alto riesgo para las pacientes embarazadas y sus recién nacidos que conlleva a los organismos de salud de cada país a adoptar medidas diferentes sobre la vacunación durante el embarazo (Shimabukuro, T. T., 2021).

Se ha demostrado efectos prometedores del desarrollo de anticuerpos en mujeres embarazadas después de la vacunación con ARNm que atraviesa la

placenta y protege al feto. (Tariq, J., & Gupta, L. 2021; Bookstein Peretz, S., et al., 2021).

Existe falta de datos de seguridad y eficacia significativas de las vacunas en mujeres gestantes (Principi, N., & Esposito, S. 2021). Los datos actualmente disponibles parecen indicar que la incidencia y la gravedad de las reacciones secundarias después de la administración de vacunas de ARNm a mujeres embarazadas no son sustancialmente diferentes de las que ocurren en mujeres no embarazadas (Watanabe, A., et al., 2022).

Todos estos hallazgos autorizan el uso de vacunas de ARNm en mujeres embarazadas para proteger tanto a la madre como al niño. Sin embargo, se necesitan más estudios que empleen metodologías rigurosas e incluyan poblaciones diversas para confirmar los hallazgos actuales con mayor tamaño muestral y con seguimiento de las gestantes vacunadas y de sus hijos para caracterizar a cabalidad la respuesta inmunitaria, definir en qué momento se deben administrar estas vacunas para obtener la mejor protección, y para medir la eficacia de la vacuna contra las variantes existentes y las que aparezcan con el transcurso del tiempo tanto en madres como en bebés.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se planteó realizar una revisión sistemática y metaanálisis para medir desenlaces de seguridad de las vacunas para SARS-CoV-2 en pacientes embarazadas (28). Se registró en PROSPERO (385096) siguiendo las directrices de PRISMA-P (29). Se incluyeron estudios observacionales analíticos y descriptivos tanto prospectivos como retrospectivos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la seguridad de las vacunas contra COVID-19 en mujeres embarazadas mediante una revisión sistemática de la literatura existente al momento.

El tipo de participante fue determinado por el sistema PICO, donde eran P: mujeres embarazadas adultas, I: Vacuna Pfizer, Vacuna AstraZeneca, Sinovac, C: Vacuna Pfizer, Vacuna AstraZeneca, Sinovac, O: Seguridad (desenlaces materno-fetales: embarazo ectópicos, mortalidad materna, amenaza de parto

pretérmino, aborto espontáneo, hemorragia postparto, óbito fetal, nacimiento pretérmino, retraso en el crecimiento uterino, ruptura de membranas y trabajo de parto prematuro, admisión en la UCI neonatal, anomalías congénitas, pequeños para la edad gestacional).

Fuentes de información y búsqueda de datos

Se realizó una búsqueda sistemática exhaustiva utilizando las bases de datos Medline (vía PubMed), Cochrane Library y L-OVE (Epistemonikos) con un rango de tiempo desde enero del 2020 hasta diciembre del 2022 en los idiomas español e inglés.

Se desarrolló una estrategia de búsqueda que incluyó los términos relevantes tanto para población, intervención y comparación.

Los resultados obtenidos de la búsqueda de referencias se cargaron en el software Rayyan (Ouzzani, M., 2016).

Para el proceso de selección, dos autores (MD y JP) cribaron de forma independiente los títulos y resúmenes obtenidos mediante la búsqueda según los criterios de inclusión. Los criterios establecidos fueron: (1) el estudio debe estar publicado en una revista revisada por pares, (2) en el estudio se comparó el grupo de embarazadas que recibieron al menos 1 vacuna contra la COVID-19 durante el embarazo con aquellas que no la recibieron, (3) el estudio reportó al menos 1 de los siguientes resultados neonatales, parto prematuro (parto con menos de 37 semanas de gestación), puntuación de Apgar baja (puntuación de Apgar en 5 minutos <7), ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), hemorragia postparto, aborto espontáneo, óbito fetal y muerte fetal intrauterina. Se excluyeron revisiones sistemáticas previas, publicaciones sin grupo control, correspondencias, y estudios sin seguimiento de complicaciones materno-infantil.

Para el análisis del riesgo de sesgo de estudios individuales se utilizó la herramienta de riesgo de sesgo ROBINS de Cochrane.

Esta herramienta evalúa 7 dominios (Sesgo por factores de confusión, sesgo en la selección de participantes, sesgo en la clasificación de las intervenciones, sesgo por desviación en el tratamiento, sesgo por datos incompletos, sesgo en

la medición del desenlace y sesgo en la selección/reporte del resultado informado).

Recolección de los datos

Se diseñó un formulario estandarizado de recopilación de datos (Excel 2010 - Microsoft) para recolectar datos de los estudios incluidos de forma independientemente. Después de cribar las referencias conforme los criterios de inclusión considerando título y el resumen, se recuperaron los textos completos. Se tomaron en consideración variables como como la edad, comorbilidades y edad gestacional. Con respecto a las características de la vacuna contra el COVID-19, se indagó sobre la tecnología del diseño de la vacuna, numero de dosis, edad gestacional al momento de la primera inyección (primer, segundo y tercer trimestre). De igual modo, se registraron las complicaciones materno-infantiles.

Se desarrollaron 2 desenlaces principales:

En primer lugar, el desenlace materno el cual estuvo dividido en 3 subgrupos: 1. abortos (2 estudios), 2. embarazos ectópicos (2 estudios) y 3. hemorragia postparto (8 estudios).

Por otra parte, el desenlace neonatal estuvo dividido en 7 subgrupos: 1. nacimiento pretérmino (6 estudios), 2. mortinatos (8 estudios), 3. ruptura de membranas y trabajo de parto prematuro (5 estudios), 4. anomalías congénitas con (estudios), 5. retraso en el crecimiento uterino (4 estudios), 6. admisión en la UCI neonatal (6 estudios) y 7. pequeños para la edad gestacional (8 estudios).

Análisis y síntesis de los datos

Se describieron los desenlaces maternos y neonatales en mujeres vacunadas y no vacunadas reportados en cada estudio recopilándolos en la tabla 1. Se evaluó la posibilidad de metaanálisis a través del cálculo la prueba de Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95% para medir el tamaño del efecto;

además del análisis de heterogeneidad entre los estudios mediante el método Mantel – Haenszel (H-M) y el inverso de la varianza, con el modelo de efectos aleatorios. Tomando en cuenta el criterio de heterogeneidad menos de 60%, planteado en el protocolo para aceptar la realización de metaanálisis.

Se procedió a realizar un análisis de subgrupos, teniendo en cuenta el riesgo de sesgo y el diseño de estudios para los desenlaces maternos y neonatales.

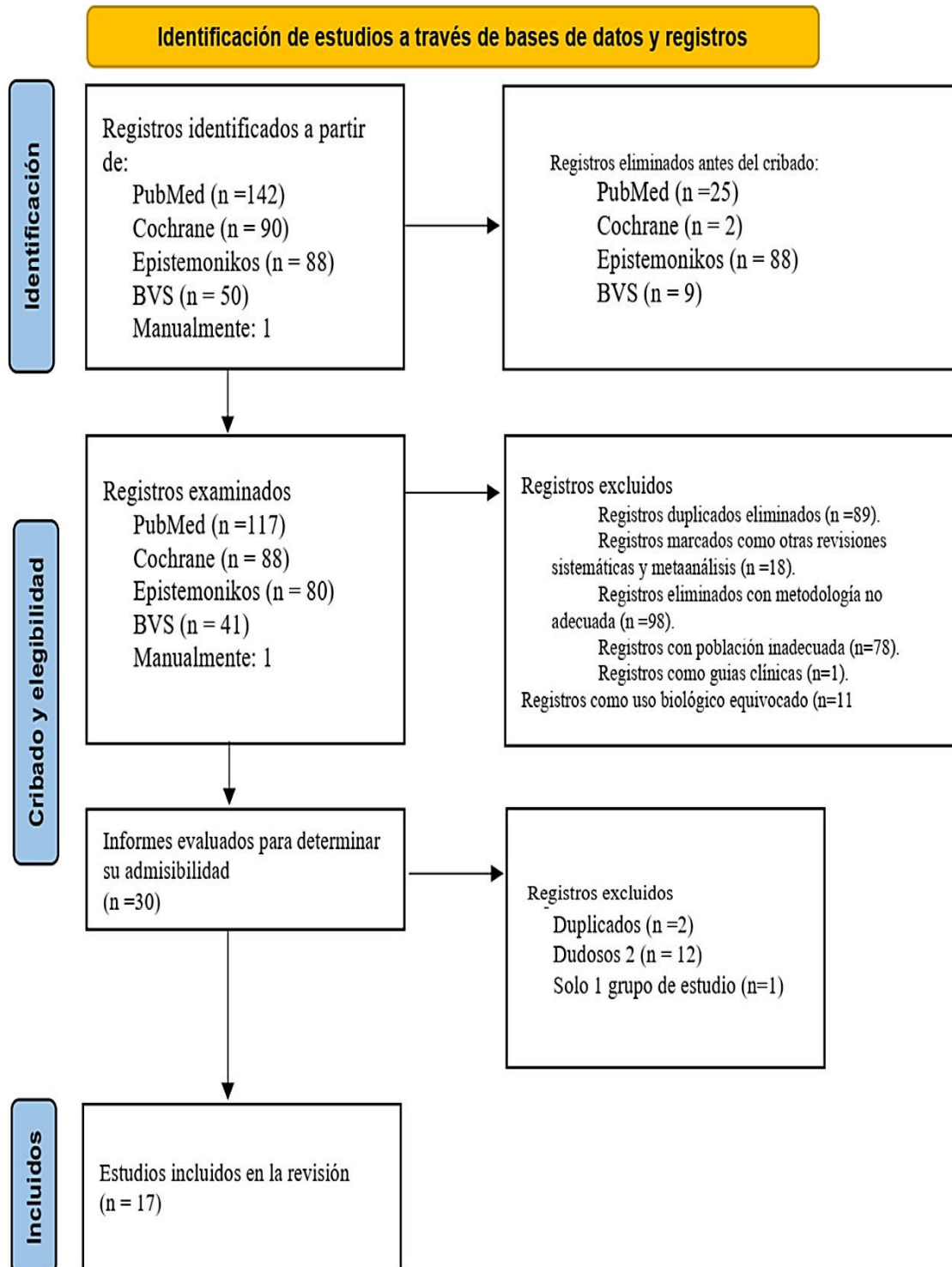
Todos los datos, cálculos y el diseño del Forest plot para evaluar la posibilidad de metaanálisis de los estudios, se realizaron en el programa RevMan 5 (Julio Sánchez Meca, 2015).

RESULTADOS

Una vez finalizada la búsqueda bibliográfica, se encontró un total de 326 publicaciones de las cuales, tomando en consideración los criterios de inclusión y exclusión debidamente, los autores llegaron al consenso de admitir 17 estudios, los cuales están descritos en la tabla 1.

En la figura 1 se muestra un diagrama de flujo del proceso de cribado y selección (Page, M. J., et al., 2020).

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.



Fuente: elaborado por los autores.

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos

Autor y año	País	Tipo de estudio	vacuna y dosis	N		Objetivos	Desenlaces	
				Vacunación	Sin vacunación		Maternos	Neonatales
Piekos et al, 2022	USA	Cohorte retrospectivo multicéntrico	2 dosis de mRNA-1273 Moderna o BNT162b2 Pfizer-BioNTech	26792	48492	Investigar el impacto de la vacuna y el refuerzo contra la COVID-19 en los resultados materno-fetales.		*Muerte fetal *Parto prematuro *Ruptura prematura de membranas *Pequeño para la edad gestacional
Peretz-Machluf et al, 2022	Israel	Cohorte retrospectiva	1 dosis de BNT162b2 Pfizer/BioNTech	3240	460	Determinar datos sobre la seguridad de la vacuna con respecto a los resultados obstétricos y neonatales.		* Parto prematuro *Restricción de crecimiento fetal *Pequeño para la edad gestacional *Ingreso a UCIN
Bleicher et al, 2021	Israel	Cohorte prospectiva	2 dosis de Pfizer-BioNTech, BNT162b2	80	233	Comparar los resultados a corto plazo en mujeres embarazadas vacunadas y no vacunadas.		*Restricción del crecimiento fetal * *Anomalías congénitas.
Lipkind et al, 2022	USA	Cohorte retrospectivo	2 dosis de Pfizer-BioNTech, Moderna y Jansen (Johnson & Johnson)	10064	36015	Comparar los riesgos de parto prematuro y pequeño para la edad gestacional (SGA) al nacer entre mujeres embarazadas vacunadas y no vacunadas, teniendo en cuenta las exposiciones a la vacuna dependientes del tiempo y la propensión a vacunarse.		*Parto prematuro *Pequeño para edad gestacional.
Dick et al, 2022	Israel	Cohorte retrospectivo	Hasta 3 dosis de Pfizer-BioNTech (BNT162b2) y Moderna (mRNA-1273).	294	3368	Examinar la asociación entre la dosis de refuerzo de la vacuna contra el SARS CoV-2 durante el embarazo y los resultados obstétricos.	Hemorragia postparto	*Pequeño para edad gestacional *Parto pretérmino *Muerte fetal

Dick b et al, 2022	Israel	Cohorte retrospectivo	2 dosis de Pfizer BioNTech (BNT162b2) o Moderna (mRNA-1273).	2305	3313	Examinar la asociación entre la vacunación contra el SARS-CoV-2 durante el embarazo y los resultados maternos- neonatales en un gran estudio de cohortes. Además, evaluar si el momento de la vacunación durante el embarazo está relacionado con resultados adversos.	Hemorragia postparto	*Parto pretérmino *Muerte fetal
Rottenstreich et al, 2022	Israel	Cohorte retrospectivo multicéntrico	Pfizer-BioNTech BNT162b2	712	1063	Evaluar el impacto de la vacunación contra la COVID-19 (Pfizer-BioNTech BNT162b2) durante el tercer trimestre del embarazo en los resultados maternos y neonatales.		Pequeño para edad gestacional
Rottenstreich b et al, 2022	Israel	Cohorte Retrospectivo	Pfizer-BioNTech BNT162b2	1720	863	Evaluar el impacto de la vacunación con la tercera dosis de refuerzo de Covid-19 (Pfizer-BioNTech BNT162b2) durante el embarazo en los resultados maternos y neonatales.	Hemorragia post parto	*Ruptura Prematura de membranas *Muerte fetal
Ali et al, 2022	Irán	Estudio transversal	1 dosis de Sinopharm	685	960	Investigar los resultados maternos y neonatales después de la vacunación contra el COVID-19 en el embarazo.		*Ruptura prematura de membranas *Ingreso a UCIN
Dick et al, 2022	Israel	Cohorte retrospectivo	Hasta 3 dosis de Pfizer-BioNTech (BNT162b2) y Moderna (mRNA-1273).	294	3368	Examinar la asociación entre la dosis de refuerzo de la vacuna contra el SARS CoV-2 durante el embarazo y los resultados obstétricos.	Hemorragia postparto	*Pequeño para edad gestacional *Parto pretérmino *Muerte fetal

Dick b et al, 2022	Israel	Cohorte retrospectivo	2 dosis de Pfizer BioNTech (BNT162b2) o Moderna (mRNA-1273).	2305	3313	Examinar la asociación entre la vacunación contra el SARS-CoV-2 durante el embarazo y los resultados maternos- neonatales en un gran estudio de cohortes. Además, evaluar si el momento de la vacunación durante el embarazo está relacionado con resultados adversos.	Hemorragia postparto	*Parto pretérmino *Muerte fetal
Rottenstreich et al, 2022	Israel	Cohorte retrospectivo multicéntrico	Pfizer-BioNTech BNT162b2	712	1063	Evaluar el impacto de la vacunación contra la COVID-19 (Pfizer-BioNTech BNT162b2) durante el tercer trimestre del embarazo en los resultados maternos y neonatales.		Pequeño para edad gestacional
Rottenstreich b et al, 2022	Israel	Cohorte Retrospectivo	Pfizer-BioNTech BNT162b2	1720	863	Evaluar el impacto de la vacunación con la tercera dosis de refuerzo de Covid-19 (Pfizer-BioNTech BNT162b2) durante el embarazo en los resultados maternos y neonatales.	Hemorragia post parto	*Ruptura Prematura de membranas *Muerte fetal
Ali et al, 2022	Irán	Estudio transversal	1 dosis de Sinopharm	685	960	Investigar los resultados maternos y neonatales después de la vacunación contra el COVID-19 en el embarazo.		*Ruptura prematura de membranas *Ingreso a UCIN
Citu et al 2021	Rumania	Observacional retrospectivo	2 dosis de Pfizer/BioNTech BNT162b2 (Marburg, Germany) o la Spikevax® Moderna mRNA-1273	927	2167	Determinar si las mujeres embarazadas vacunadas con una vacuna de tipo ARNm durante el primer trimestre tienen mayores riesgos de aborto espontáneo	*Aborto espontáneo *Embarazo ectópico	
Citu b et al, 2022	Rumania	Cohorte prospectivo	2 dosis de BNT162b2 y Ad26.COVS.2.S	173	529	Determinar la respuesta inmune y los resultados maternos y neonatales adversos.	Hemorragia postparto	Pequeño para la edad gestacional
Hui et al, 2022	Australia	Cohorte retrospectiva multicéntrica	2 dosis de Pfizer/BioNTech BNT162b2 (Marburg, Germany) o la Spikevax® Moderna mRNA-1273			Investigar las características sociodemográficas asociadas con la aceptación de la vacuna en Melbourne, Australia, y comparar los resultados perinatales por estado de vacunación.	Hemorragia postparto	*Anomalías congénitas *Muerte fetal *Restricción de crecimiento fetal *Parto prematuro

Fuente: elaborado por los autores.



En el análisis de riesgo de sesgo ROBINS de Cochrane, se analizó individualmente cada estudio presentando la mayoría sesgo crítico en el criterio de selección de participantes. El análisis global mosto un sesgo de riesgo crítico en un 82.3% de los estudios, y el 17.7% restantes, presentaron un riesgo de sesgo serio (figura 2).

Figura 2. Gráfico de análisis de sesgo a partir de los estudios obtenidos mediante la búsqueda bibliográfica

Autor y año	FACTORES DE CONFUSIÓN	SELECCIÓN PARTICIPANTES	CLASIFICACIÓN DE LA INTERVENCIÓN	DATOS INCOMPLETOS	MEDICIÓN DEL DESENLACE	SELECCIÓN DEL RESULTADO O INFORMADO	RIESGO DE SESGO GLOBAL DE CADA ESTUDIO
Piekos et al, 2022	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO
Peretz-Machluf et al, 2022	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO
Bleicher et al, 2021	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO
Lipkind et al, 2002	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO
Dick et al, 2022	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO
Dick b et al, 2022	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO
Rottenstreich et al, 2022 (38)	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO
Rottenstreich b et al, 2022 (39)	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO
Ali et al, 2022	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO
Calvert et al, 2022	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO
Blakeway et al, 2022	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO
Wainstock et al, 2021	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO
Theiler et al, 2021	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO
Kugelman et al, 2022	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO
Citu et al, 2021	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO
Citu b et al, 2022	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO
Hui et al, 2022	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO MODERADO	SESGO CRITICO
RIESGO DE SESGO GLOBAL POR ESTUDIO DE TODOS LOS ESTUDIOS (POR DOMINIO)	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO	SESGO CRITICO



Análisis general de los Eventos Adversos Maternos:

En los desenlaces maternos se presentó un total de 3,066 eventos en 45938 de mujeres embarazadas vacunadas y 6,953 eventos en un total de 108875 de mujeres no vacunadas.

El evento adverso que se presenta con mayor frecuencia entre los estudios con 47 %, es hemorragia postparto. El evento se presentó en el 7 % de las embarazadas vacunadas y en el 3 % de las no vacunadas. El evento adverso aborto espontáneo, presentó similitud entre los dos grupos analizados; con una ocurrencia del 9.3 % eventos en embarazadas vacunadas y el 9.9 % en las embarazadas no vacunadas.

El evento adverso de embarazo ectópico fue el evento con menor frecuencia, y no presenta diferencia importante en la ocurrencia en los dos grupos de participantes.

La valoración de la heterogeneidad estadística en el estudio, incluyendo a todos los estudios, arrojó un valor de heterogeneidad estadística del 71 % (I2 71 %) por lo cual no se pudo desarrollar un metaanálisis, conforme a la heterogeneidad mínima de aceptación establecida en el protocolo de este estudio.

Análisis general de los Eventos Adversos Neonatales:

En los desenlaces neonatales y se presentaron 7646 eventos en un total de 180538 madres vacunadas y 21515 eventos en un total de 268219 de madres no vacunadas.

Los eventos adversos que más se repitieron entre los estudios fueron mortinato y pequeño para la edad gestacional en el 47 % de los estudios. A pesar de que el evento mortinato se repite en varios estudios, solo se presentó una ocurrencia de 0.23 % en madres vacunadas y 0,21 % en madres no vacunadas, con respecto al total de participantes, siendo la diferencia mínima entre los dos grupos comparados. Por otra parte, el evento pequeño para la edad gestacional se presentó en el 5.42% de las madres vacunadas y un 9.63 % en madres no vacunadas, siendo evidente la diferencia entre ambos grupos analizados.

Otro tipo de eventos adversos neonatales que tuvieron alta ocurrencia fue Parto pretérmino e ingreso a UCIN presentándose en el 35 % de los estudios. El evento Parto pretérmino se presentó en el 6.7 % de madres vacunadas y en el 12.5 % de madres no vacunadas. El evento, ingreso a UCIN se presentó en el 4,61 % de madres vacunadas y en el 8.58 % de madres no vacunadas.

El evento ruptura prematura de membranas se presentó en el 29.41 % de los estudios. El evento ocurrió en mayor porcentaje en madres vacunadas con el 2.42 %, a diferencia de las

madres no vacunadas donde ocurrió en el 1.57 % de los casos.

El evento restricción del crecimiento fetal se repitió en el 23.52 % de los estudios revisados. La diferencia entre el grupo de madres vacunadas y no vacunadas fue pequeña, con un porcentaje de 4.87 % y de 3.79 %, respectivamente.

El evento menos frecuente entre los estudios fue anomalías congénitas. El número de casos fue prácticamente similar entre los grupos, con una diferencia de 0.58% entre ambos grupos. La valoración de la heterogeneidad estadística en el estudio, incluyendo a todos los estudios, arrojó un valor de heterogeneidad estadística del 66 % (I2 66 %) por lo cual no se pudo desarrollar un metaanálisis, conforme a la heterogeneidad mínima de aceptación establecida en el protocolo de este estudio.

Análisis de subgrupos: por tipo de riesgo

Según la escala de riesgo de sesgo ROBINS de Cochrane se presentó 2 tipos de riesgo global, riesgo crítico y riesgo serio. Se eligieron los estudios con riesgo serio, ya que el riesgo crítico debilita seriamente la confianza en los resultados. Se incluyeron en total 3 estudios.

Eventos adversos maternos

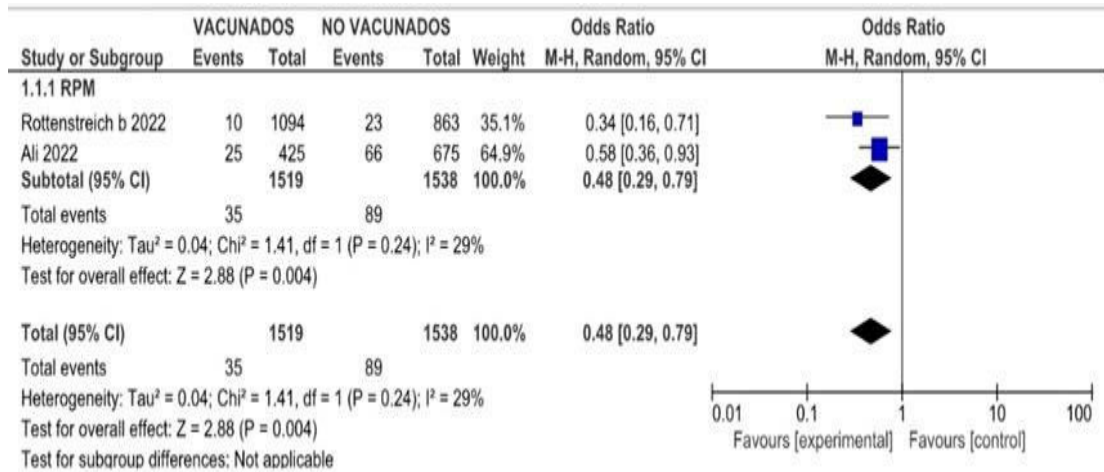
Dentro de los estudios incluidos para este análisis, solo se encontró el evento adverso materno hemorragia posparto en el estudio Rottenstreich (2022), los otros dos estudios no presentaron eventos adversos por lo que no se puede realizar el análisis de sensibilidad.

Eventos neonatales

En los estudios incluidos se presentaron los eventos ruptura prematura de membranas, parto pretérmino, pequeño para la edad gestacional, mortinato e ingreso a UCIN. De los cuales solo el evento Ruptura prematura de membranas (RPM) se presentó en 2 de los 3 estudios, (Ali H., et al., 2022 y Rottenstreich M., et al., 2022).

Al realizar el análisis de sensibilidad, se obtuvo OR 0.48 (IC95 % 0.29-0.79), actuando como factor protector la vacunación en la ocurrencia de RPM en mujeres embarazadas. La heterogeneidad de este análisis es menor del 60 %, por lo que no hay diferencia en la estimación de efectos de los estudios (Figura 3).

Figura 3. Gráfico Forest plot por riesgo de sesgo “serio” en la escala de Robins Cochrane de los factores de riesgo maternos en embarazadas vacunadas contra el SARS-CoV-2.



Fuente: elaborado por los autores.

Análisis de subgrupos: por tipo de estudio

Para este análisis se incluyeron todos los estudios con diseño de cohorte retrospectiva, con un total de 10 estudios de los 17 incluidos inicialmente.

Eventos adversos maternos

El único evento materno encontrado en 4 de los 10 estudios fue hemorragia postparto. El análisis de sensibilidad realizado presenta un OR 1.28 (IC95% 0.84-2.43) y un alto índice de heterogeneidad de I² 86 %, superando el valor aceptable establecido para realizar metaanálisis.

Eventos adversos neonatales

Los 6 eventos neonatales presentados en los estudios de cohorte retrospectiva fueron parto pretérmino, mortinato, pequeño para la edad gestacional, restricción del crecimiento fetal, ruptura prematura de membranas e ingresos a UCIN.

El análisis de sensibilidad de estos eventos presento un OR 0.83 (IC95% 0.75 – 0.91), y una heterogeneidad de subgrupos de I² 73.5 %, superando el valor establecido en el protocolo para realizar metaanálisis.

DISCUSIÓN

La pandemia generada por el SARS-CoV-2 ha traído consigo grandes desafíos y una gran repercusión en el sistema sanitario global, además de la necesidad de actuación inmediata por parte de comunidad médica y científica con el fin de entender la biología viral, los mecanismos inmunopatológicos involucrados en la infección, el manejo, tratamiento y protocolo de pacientes, además la creación y distribución de vacunas seguras y eficaces.

Se han identificado grupos de riesgo para la presentación grave de COVID-19, dentro de los cuales destacan las mujeres embarazadas, describiéndose alteraciones fisiológicas, mecánicas e inmunológicas en el embarazo que podrían afectar potencialmente la susceptibilidad y la gravedad de COVID-19 durante la gestación.

En la actualidad ya existen ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de los diferentes tipos de vacunas contra SARS-CoV-2. En un estudio clínico, las mujeres embarazadas, pertenecen a un grupo denominado, población especial, es decir, personas que tienen limitada capacidad de proteger sus propios intereses. Por tal motivo, es difícil incluirlas dentro de un estudio clínico a menos que se pruebe que existirá mayor beneficio que riesgo, tanto para la madre como para el niño, al exponerse o no al elemento experimental.

Este inconveniente limita la cantidad de información que se puede encontrar en literatura científica acerca de los riesgos de la vacunación contra SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas. Por ello, los estudios incluidos en nuestra revisión fueron de tipo observacionales, aumentando el sesgo en la validez de los resultados.

A pesar de no contar con un diseño metodológico apropiado en cada estudio debido al tipo de población vulnerable objeto de estudio, además de la emergencia sanitaria que se suscitó a nivel mundial con el fin de medir y/o establecer la seguridad de la vacuna para SARS-CoV-2 y sus diversas tecnologías. Es importante señalar que la mayor parte de los estudios eran retrospectivos, y en su mayoría, no disponían de control sobre las variables, sobre todo, la muestra. Sin embargo, en la presente investigación, se realizó el análisis de riesgo respectivo.

Con el análisis de riesgo ROBINS de Cochrane la mayoría de nuestros estudios resulto con un riesgo de sesgo crítico que nos indica que no nos pueden proveer de evidencia útil sobre los efectos de la intervención.

A la fecha se han reportado en el mundo 667 millones de casos y 6.73 millones de defunciones (OMS, 2022). En América se reportan 185.198.746 casos, mientras que en el Ecuador se registran 1.047.624 casos con 35990 defunciones, siendo Pichincha y Guayas las provincias más afectadas. En el país se han suministrado 39.362.552 dosis de vacunas, reportándose un 81.5% de la población vacunada (Oxford University. (2023).

Es importante señalar que los casos de COVID-19 entre las embarazadas superaron los en la región de las Américas en los últimos dos años y las muertes sobrepasaron las 3.000, de allí la importancia de realizar estudios en pro de validar la seguridad y eficacia de las vacunas aprobadas y disponibles (OPS, 2022).

Un estudio realizado por Collier., et al., (2021) con el propósito de valorar la inmunogenicidad de las vacunas de ARN mensajero (ARNm) de COVID-19 en 103 mujeres embarazadas y lactantes determino que la vacuna fue inmunogénica en mujeres embarazadas y que los anticuerpos provocados por la vacuna se transportaron a la sangre del cordón umbilical y la leche materna. Las mujeres embarazadas y no embarazadas vacunadas desarrollaron respuestas de anticuerpos de reacción cruzada y respuestas de células T contra las diversas variantes, estos hallazgos son similares a los reportados por Moore et al., (2021).

Fu W., et al., en 2022 realizaron una revisión sistemática en la cual concluyeron que la vacunación contra la COVID-19 en mujeres embarazadas y lactantes es inmunogénica, no causa eventos adversos significativos relacionados con la vacuna ni resultados obstétricos y neonatales, además de ser eficaz para prevenir la enfermedad por COVID-19, sin embargo, estos resultados difieren a los encontrados en la presente investigación, en donde se presentó más casos de ruptura prematura de membranas, restricción de crecimiento fetal y de mortinatos, además de un aumento de hemorragias postparto en mujeres embarazadas vacunadas. Cabe recalcar que las diferencias en los resultados entre los dos grupos, vacunadas y no vacunadas, fueron mínimas, entre 0.2 % - y 1 %.

Chmielewska., et al., en 2021 publicaron una revisión sistemática y metaanálisis en el cual encontraron aumentos significativos en la mortalidad, reportaron disparidad en los resultados obtenidos en países de altos y bajos ingresos , en donde los nacimientos prematuros antes de las 37 semanas de gestación no cambiaron significativamente en general pero disminuyeron en países de ingresos altos , sin embargo a diferencia de la presente investigación en la cual se determinó que la hemorragia postparto podría ser la complicación más frecuente y probable en las mujeres que durante el embarazo recibieron la vacuna sustentado en estudios como los de Hui L., et al., (2021) y Dick, A., et al., (2022) estos investigadores no identificaron efectos significativos generales para otros resultados incluidos en el análisis cuantitativo: diabetes gestacional materna; trastornos hipertensivos del embarazo; parto prematuro antes de las 34, 32 o 28 semanas de gestación; parto prematuro iatrogénico, inducción del parto, modos de parto, hemorragia posparto; muerte neonatal; bajo peso al nacer (<2500 g), admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales o Puntuación de Apgar inferior a 7 a los 5 min.

En general la mayoría de eventos adversos maternos y neonatales se presentan principalmente en embarazadas no vacunadas, aunque la diferencia con el grupo de embarazadas vacunadas, es mínima. No se puede validar los resultados obtenidos ya que existe alta heterogeneidad entre los estudios, además que el riesgo de sesgo global en la mayoría de estudios es crítico y existe la probabilidad de sesgo en cuanto a parámetros como la edad de la madre, la semana de gestación, y el tipo de vacuna aplicada que pueden influir en los desenlaces.

En el análisis de sensibilidad de subgrupos bajo el criterio de riesgo serio según la escalada Robins Cochrane, la vacunación en mujeres embarazadas podría ser un factor protector para prevenir la ruptura prematura de membranas, con significancia estadística y heterogeneidad aceptable. Este evento se presentó en los estudios de Ali H., et al., (2022) y Rottenstreich M., et al., (2022). Puede existir limitación en la interpretación de estos resultados ya que en el estudio Ali H., et al., en el 2022, existe sesgo de información debido a la falta de acceso a los registros médicos de las participantes y el autoinforme de las condiciones médicas antes y durante el embarazo; como así mismo en el estudio Rottenstreich M., et al., (2022) puede haberse incluido mujeres embarazadas con enfermedad previa por COVID-19

asintomáticas.

A pesar de que se realizó el análisis de subgrupo incluyendo solamente los estudios de tipo cohorte retrospectiva, para lograr predecir con mayor precisión el efecto de las vacunas en eventos adversos neonatales y maternos, no se logró determinar el verdadero efecto de la vacunación en mujeres embarazadas ya que los estudios no lograron ser comparables entre sí ya que presentan una heterogeneidad no aceptable para poder ser metaanalizados.

CONCLUSIONES

A pesar del poco alcance de los datos y la insuficiencia de valores para asegurar una heterogeneidad de los datos; se puede inferir de forma general que la vacunación de madres embarazadas no representa un gran riesgo para el desarrollo de complicaciones neonatales durante y después del parto.

Es de gran importancia mencionar que nuestra principal limitación es que los valores aquí representados son provenientes de estudios con sesgo en todos los niveles altos, pues no fueron planificados adecuadamente por tratarse de un grupo altamente vulnerable con diversas incógnitas. Además, existe mucha heterogeneidad al momento de revisar la literatura científica disponible, por lo tanto, se hace necesario un mayor número de estudios que respalden la evidencia.

Hasta el momento las vacunas en mujeres embarazadas contra SARS-COV-2 se consideran seguras y eficaces para la madre y el feto. Es importante tomar en consideración la preocupación por la seguridad de las vacunas por parte de las mujeres embarazadas, las cuales muchas veces se reusan a cumplir con el esquema de vacunación por lo cual deben promoverse las recomendaciones actuales de la OMS y varias sociedades de obstetricia y ginecología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ali, H., Shahrzad, S., Reza, M., Mohammadreza, K., & Katayoun, A. (2022). Maternal and Neonatal Outcomes following COVID-19 Vaccination in Pregnancy [Maternal and Neonatal Outcomes following COVID-19 Vaccination in Pregnancy]. ResearchSquare, 5(92), 10. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2206595/v1.
- Auriti, C., De Rose, D.U., Santisi, A., Martini, L., Piersigilli, F., Bersani, I., Ronchetti, M.P., & Caforio, L. (2021). Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1867(10), 166198. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166198.
- Badell, M.L., Dude, C.M., Rasmussen, S.A., & Jamieson, D.J. (2022). Covid-19 vaccination in pregnancy. *BMJ*, 378, e069741. doi: 10.1136/bmj-2021-069741.
- Beyerstedt, S., Casaro, E.B., & Rangel, É.B. (2021). COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 40(5), 905-919. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6.
- Blakeway, H., Prasad, S., Kalafat, E., Heath, P. T., Ladhani, S. N., Le Doare, K., ... & Khalil, A. (2022). COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety [COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2), 236.e1-236.e14.
- Bleicher, I., Kadour-Peero, E., Sagi-Dain, L., & Sagi, S. (2021). Early exploration of COVID-19 vaccination safety and effectiveness during pregnancy: interim descriptive data from a prospective observational study. *Vaccine*, 39(4), 6535-6538.
- Bookstein Peretz, S., Regev, N., Novick, L., Nachshol, M., Goffer, E., Ben-David, A., ... & Yinon, Y. (2021). Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 58(3), 450-456. doi: 10.1002/uog.23729.
- Booth, A., Reed, A.B., Ponzio, S., Yassaee, A., Aral, M., Plans, D., Labrique, A., Mohan, D. (2021). Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global

- systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 16(3), e0247461. doi: 10.1371/journal.pone.0247461.
- Calvert, C., Carruthers, J., Denny, C., Donaghy, J., Hillman, S., Hopcroft, L. E. M., ... & Wood, R. (2022). A population-based matched cohort study of early pregnancy outcomes following COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*, 13(1), 6124. DOI: 10.1038/s41467-022-33937-y.
- Chmielewska, B., Barratt, I., Townsend, R., Kalafat, E., van der Meulen, J., Gurol-Urganci, I., O'Brien, P., Morris, E., Draycott, T., Thangaratnam, S., Le Doare, K., Ladhani, S., von Dadelszen, P., Magee, L., Khalil, A. (2021). Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 9(6), e759-e772. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00079-6
- Citu, I. M., Citu, C., Gorun, F., Sas, I., Bratosin, F., Motoc, A., Burlea, B., Rosca, O., Malita, D., & Gorun, O. M. (2022). The Risk of Spontaneous Abortion Does Not Increase Following First Trimester mRNA COVID-19 Vaccination. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1698.
- Citu, I. M., Citu, C., Gorun, F., Sas, I., Tomescu, L., Neamtu, R., Motoc, A., Gorun, O. M., Burlea, B., Bratosin, F., & Malita, D. (2022). Immunogenicity Following Administration of BNT162b2 and Ad26.COV2. COVID-19 Vaccines in the Pregnant Population during the Third Trimester. *Viruses*, 14(2), 307.
- Collier, A. Y., McMahan, K., Yu, J., Tostanoski, L. H., Aguayo, R., Ansel, J., ... Barouch, D. H. (2021). Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA*, 325(23), 2370-2380. doi: 10.1001/jama.2021.7563
- Dick, A., Rosenbloom, I., Karavani, G., Gutman-Ido, E., Lessans, N., & Chill, H. H. (2022). Safety of third SARS-CoV-2 vaccine (booster dose) during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology. Maternal-Fetal Medicine*, 4(4), 100637.
- Dick, A., Rosenbloom, J. I., Gutman-Ido, E., Lessans, N., Cahen-Peretz, A., & Chill, H. (2022). Safety of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy- obstetric outcomes from a large cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1), 166.
- Fu, W., Sivajohan, B., McClymont, E., Albert, A., Elwood, C., Ogilvie, G., Money, D. (2022). Systematic review of the safety, immunogenicity, and effectiveness of COVID-19

- vaccines in pregnant and lactating individuals and their infants. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 156(3), 406-417. doi: 10.1002/ijgo.14008
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., et al. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
- Hui, L., Marzan, M. B., Rolnik, D. L., Potenza, S., Pritchard, N., Said, J. M., Palmer, K. R., Whitehead, C. L., Sheehan, P. M., Ford, J., Mol, B. W., & Walker, S. P. (2022). Reductions in stillbirths and preterm birth in COVID-19 vaccinated women: a multi-center cohort study of vaccination uptake and perinatal outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.046>
- Julio Sánchez Meca, (2015). Manual del Programa RevMan 5.3. Disponible en: http://innoevalua.us.es/files/perpage/@disenoymedicionenprogramasdeintervencionneuropsicologica@04_manual_del_revman_5.3.pdf
- Kayem, G., Lecarpentier, E., Deruelle, P., Bretelle, F., Azria, E., Blanc, J., Bohec, C., Bornes, M., Ceccaldi, P.F., Chalet, Y., Chaleur, C., Cordier, A.G., Desbrière, R., Doret, M., Dreyfus, M., Driessen, M., Fermat, M., Gallot, D., Garabédian, C., Huissoud, C., Luton, D., Morel, O., Perrotin, F., Picone, O., Rozenberg, P., Sentilhes, L., Sroussi, J., Vayssière, C., Verspyck, E., Vivanti, A.J., Winer, N., Alessandrini, V., & Schmitz, T. (2020). A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 49(7), 101826. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101826.
- Khalil, A., Kalafat, E., Benlioglu, C., O'Brien, P., Morris, E., Draycott, T., Thangaratinam, S., Le Doare, K., Heath, P., Ladhani, S., von Dadelszen, P., & Magee, L.A. (2020). SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine*, 25, 100446. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100446.
- Knight, M., Bunch, K., Vousden, N., Morris, E., Simpson, N., Gale, C., O'Brien, P., Quigley, M., Brocklehurst, P., & Kurinczuk, J.J. (2020). Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in the UK: A national population-based cohort study. *BMJ*, 369, m2107. doi: 10.1136/bmj.m2107.

- Kugelman, N., Riskin, A., Kedar, R., & Riskin-Mashiah, S. (2022). Safety of COVID-19 vaccination in pregnant women: A study of adverse perinatal outcomes. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*.
- Lamers, M.M., Haagmans, B.L. (2022). SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 20, 270–284. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 339, b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700.
- Lipkind, H., Vazquez-Benitez, G., DeSilva, M., Vesco, K. K., Ackerman-Banks, C., Zhu, J., ... & Kharbanda, E. O. (2022). Receipt of COVID-19 Vaccine During Pregnancy and Preterm or Small-for-Gestational-Age at Birth - Eight Integrated Health Care Organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 71(1), 26-30.
- Mate, A., Reyes-Goya, C., Santana-Garrido, Á., Sobrevia, L., & Vázquez, C.M. (2021). Impact of maternal nutrition in viral infections during pregnancy. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1867(11), 166231. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166231.
- Moore, K. M., & Suthar, M. S. (2021). Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 538, 180-186. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.12.064
- Oakes, M.C., Kernberg, A.S., Carter, E.B., Foeller, M.E., Palanisamy, A., Raghuraman, N., & Kelly, J.C. (2021). Pregnancy as a risk factor for severe coronavirus disease 2019 using standardized clinical criteria. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 3(3), 100319. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100319.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2022, 2 de marzo). Un tercio de las embarazadas con COVID-19 no pudo acceder a tiempo a cuidados críticos que salvan vidas. Recuperado de <https://www.paho.org/es/noticias/2-3-2022-tercio-embarazadas-con-covid-19-no-pudo-acceder-tiempo-cuidados-criticos-que>
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (n.d.). Vacunas contra la COVID-19. Retrieved from <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19>

- Ouzzani, M., Hammady, M., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
- Oxford University. (2023). Our world data. Retrieved from <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=ECU>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- Peretz-Machluf, R., Hirsh-Yechezkel, G., Zaslavsky-Paltiel, I., Farhi, A., Avisar, N., Lerner-Geva, L., ... & Yinon, Y. (2022). Obstetric and Neonatal Outcomes following COVID-19 Vaccination in Pregnancy. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2540. doi: 10.3390/jcm11092540.
- Piekos, S., Hwang, Y. M., Roper, R. T., Sorensen, T., Price, N. D., Hood, L., & Hadlock, J. J. (2022). The effect of COVID-19 vaccination and booster on maternal-fetal outcomes: a retrospective multicenter cohort study. *medRxiv*, 8(22278727), 13.
- Pique-Regi, R., Romero, R., Tarca, A.L., Luca, F., Xu, Y., Alazizi, A., Leng, Y., Hsu, C.D., & Gomez-Lopez, N. (2020). Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *eLife*, 9, e58716. doi: 10.7554/eLife.58716.
- Principi, N., & Esposito, S. (2021). Is the Immunization of Pregnant Women against COVID-19 Justified? *Vaccines*, 9(9), 970. doi: 10.3390/vaccines9090970.
- Racicot, K., & Mor, G. (2017). Risks associated with viral infections during pregnancy. *Journal of Clinical Investigation*, 127(5), 1591-1599. doi: 10.1172/JCI87490.
- Rottenstreich, M., Rotem, R., Wiener-Well, Y., Grisaru-Granovsky, S., & Sela, H. Y. (2022). Covid-19 third vaccination during pregnancy: maternal and neonatal outcomes—a retrospective study [Covid-19 third vaccination during pregnancy: maternal and neonatal outcomes—a retrospective study]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 0(0), 1-9. DOI: 10.1007/s00404-022-06786-9.
- Rottenstreich, M., Sela, H. Y., Rotem, R., Kadish, E., Wiener-Well, Y., & Grisaru-Granovsky, S. (2022). Covid-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicenter retrospective cohort study. *BJOG*, 129(2), 248-255. doi: 10.1111/1471-0528.16941.

- Sampieri, C.L., & Montero, H. (2022). Revisión de nuevas evidencias acerca de la posible transmisión vertical de la COVID-19 [Review of new evidence about the possible vertical transmission of coronavirus disease-2019]. *Gaceta Sanitaria*, 36(2), 166-172. doi: 10.1016/j.gaceta.2020.06.005.
- Sculli, M.A., Formoso, G., & Sciacca, L. (2021). COVID-19 vaccination in pregnant and lactating diabetic women. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 31(7), 2151-2155. doi: 10.1016/j.numecd.2021.04.012.
- Shimabukuro, T. T., Kim, S. Y., Myers, T. R., Moro, P. L., Oduyebo, T., Panagiotakopoulos, L., ... & Meaney-Delman, D. M.; CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team. (2021). Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *New England Journal of Medicine*, 384(24), 2273-2282. doi: 10.1056/NEJMoa2104983.
- Strid, P., Zapata, L.B., Tong, V.T., Zambrano, L.D., Woodworth, K.R., Riser, A.P., Galang, R.R., Gilboa, S.M., & Ellington, S.R. (2022). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity Among Women of Reproductive Age With Symptomatic Laboratory-Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection by Pregnancy Status-United States, 1 January 2020-25 December 2021. *Clinical Infectious Diseases*, 75(Supplement_2), S317-S325. doi: 10.1093/cid/ciac479.
- Tariq, J., & Gupta, L. (2021). Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in pregnant women with rheumatic diseases: an immunologic perspective. *Rheumatology International*, 41(9), 1545-1547. doi: 10.1007/s00296-021-04918-z.
- Theiler, R. N., Wick, M., Mehta, R., Weaver, A. L., Virk, A., & Swift, M. (2021). Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 3(6), 100467.
- Tregoning, J.S., Flight, K.E., Higham, S.L., et al. (2021). Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nature Reviews Immunology*, 21, 626-636. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1.
- Wainstock, T., Yoles, I., Sergienko, R., & Sheiner, E. (2021). Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes [Prenatal maternal COVID-19 vaccination and pregnancy outcomes]. *Vaccine*, 39(41), 6037-6040.
- Watanabe, A., Yasuhara, J., Iwagami, M., Miyamoto, Y., Yamada, Y., Suzuki, Y., ... & Kuno, T. (2022). Peripartum Outcomes Associated With COVID-19 Vaccination During

Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatrics, 176(11), 1098–1106. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.3456.

WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Retrieved January 17, 2023, from <https://covid19.who.int>

World Health Organization (WHO). (2022). WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines. Retrieved from <https://www.who.int/news/item/21-01-2022-updated-who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.