



Uso de vacunas contra el COVID-19 en mujeres embarazadas y niños, ¿qué dice la evidencia?

(Use of COVID-19 vaccines in pregnant women and children, what does the evidence say?)

Lino Arturo Rojas Pérez^{*(1,2)}, <http://orcid.org/0000-0003-0396-1766>, linoarojas@hotmail.com
Blanca Herminia Cruz Basantes^(1,2), <http://orcid.org/0000-0002-3895-6281>, blancahcruz@hotmail.com
Lino Arturo Rojas Cruz⁽²⁾, <http://orcid.org/0000-0003-3857-6876>, lino91_rojas001@hotmail.com
Augusto Ernesto Rojas Cruz⁽²⁾, <http://orcid.org/0000-0002-6680-2087>, augusrojasracruz@hotmail.com
Andrés Eduardo Rojas Cruz⁽²⁾, <http://orcid.org/0000-0001-9936-6835>, andresrojasracruz@hotmail.com
María Daniela Villagómez Vega⁽²⁾, <http://orcid.org/0000-0003-0166-6229>, danny_danila@hotmail.com

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

(2) ProSalud Medical Center, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Dr. Lino Arturo Rojas Pérez, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5 060106, Riobamba, Ecuador, correo electrónico: linoarojas@hotmail.com

Recibido el 20.05.2021. Aceptado el 18.07.2021

RESUMEN

Introducción: La vacuna para el COVID-19 es una de las mejores estrategias para prevenir la enfermedad y sus complicaciones. **Objetivo:** Determinar la seguridad y viabilidad de las vacunas contra la COVID-19 en los adultos mayores, adultos, jóvenes y principalmente en mujeres embarazadas y niños. **Metodología:** Se utilizó una pregunta clínica bajo el formato PICO para la búsqueda de información y se revisó bibliotecas científicas virtuales como Cochrane, Biblioteca Virtual en Salud, EBSCO, Pub Med, ACCESSSS, Elsevier, Medline, National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention además de buscadores como UptoDate, DynaMed, Mendeley, Google Scholar. **Resultados:** Se encontraron 52 artículos científicos que cumplen con los criterios de selección propuestos. **Discusión:** La administración de las vacunas contra el COVID-19 ha disminuido la propagación y las probables complicaciones que puede desencadenar esta patología, y el uso en gestantes y en niños es una alternativa que se podría utilizar de acuerdo con la evidencia actual para su mejor protección, se recomienda la vacunación en gestantes a cualquier edad gestacional y ya se ha autorizado el uso en niños de 12 años o más. **Conclusiones:** El COVID-19 es una patología que ha causado una de las mayores tragedias sanitarias, económicas y sociales a nivel global. La administración de las vacunas contra esta enfermedad es una de las mejores estrategias, sobre todo en gestantes y niños.

Palabras clave: COVID-19, vacunas, mujeres embarazadas, niños, seguridad, eficacia

ABSTRACT

Introduction: Vaccines for COVID-19 are one of the best strategies to prevent the presentation of this disease and its probable complications. **Objective:** Determine the safety and viability of vaccines against COVID-19 in the elderly, adults, young people and mainly in pregnant women and children. **Methodology:** A clinical question has been used under the PICO format to search for information. Have been reviewed many virtual scientific libraries such as Cochrane, Biblioteca Virtual en Salud, EBSCO, Pub Med, ACCESSSS, Elsevier, Medline, National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention in addition to search engines such as UptoDate, DynaMed, Mendeley, Google Scholar, to find the best available evidence on vaccines for COVID-19. **Results:** Have been found 52 scientific articles that meet all the proposed criteria. **Discussion:** The administration of vaccines against COVID-19 has reduced the spread and the probable complications that this pathology can trigger. The use in pregnant women and children is an alternative that could be used according to the current evidence for better protection. Vaccination in pregnant women at any gestational age and its use in children 12 years of age or older has already been authorized. **Conclusions:** COVID-19 is a disease that has caused one of the greatest global health, economic and social tragedies, and the administration of vaccines against this disease is one of the best strategies, especially in pregnant women and children.

Keywords: COVID-19, vaccines, pregnant women, children, safety, efficacy

1. Introducción

A finales del 2019 se identificó un nuevo coronavirus causante de varios casos de neumonía grave que aumentaban la morbimortalidad de muchos pacientes en la ciudad de Wuhan, Provincia de Hubei en China.(1-4) En febrero del 2020 a la enfermedad causada por este coronavirus se la denominó COVID-19 y al virus responsable se lo denominó SARS CoV 2 debido a que produce el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2.(1) La enfermedad se propagó rápidamente por muchos países a nivel mundial y el 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud declara a esta patología como pandemia.(3) Las vacunas son una de las mejores estrategias para prevenir y evitar complicaciones que puede producir la COVID-19, a finales del 2020 estaban disponibles varias vacunas para uso en seres humanos y más de 150 vacunas en ensayos clínicos.(3)

El embarazo es uno de los estados de la mujer que causa mayor morbi mortalidad si se presenta la COVID-19 en comparación a la no embarazada, por lo tanto es fundamental su prevención. (5) Por otro lado, generalmente la COVID-19 en los niños se presenta de forma asintomática o leve, pero se ha demostrado casos muy graves como el síndrome inflamatorio multisistémico que puede comprometer la vida de ese niño por lo cual la prevención sería lo más recomendable. (3) El Objetivo del estudio es determinar la seguridad y viabilidad de las vacunas contra la COVID-19 en los adultos mayores, adultos, jóvenes y principalmente en mujeres embarazadas y niños.

2. Metodología

La presente es una revisión narrativa de la literatura. Para realizarla se utilizó la pregunta clínica ¿Se puede utilizar las vacunas contra el COVID-19 en adultos mayores, adultos, mujeres embarazadas y niños para la prevención de la enfermedad?, en base al formato Población, Intervención, Comparación y Resultados (PICO). Se tomó en cuenta como población adultos mayores, adultos, mujeres embarazadas, jóvenes y niños, como intervención se utilizó las vacunas contra la COVID-19; como comparación la no utilización de estas vacunas y como resultados la eficacia y seguridad de las vacunas.

Se ha realizado una búsqueda de bibliografía en idioma español e inglés en bibliotecas virtuales: Cochrane, Biblioteca Virtual en Salud, EBSCO, Pub Med, ACCESSSS, Elsevier, Medline, National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention además de buscadores de información científica como UptoDate, DynaMed, Mendeley, Google Scholar, sobre vacunas para la COVID-19, utilizando como palabras clave: COVID-19, vaccines, vaccines in pregnancy, vaccines in children. Posteriormente se ha seleccionado la bibliografía científica de más alta calidad: revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, revisiones bibliográficas. Se ha seleccionado la bibliografía científica de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: estado del arte de los últimos 5 años (2016-2021), que presenten alta calidad de evidencia científica, que los autores no tengan conflictos de interés, que no presenten riesgo de sesgos en sus resultados o interpretación, que estén en idioma español o inglés. Luego de la selección de bibliografía científica, se ha realizado el análisis de cada uno de los artículos y se ha sintetizado sus hallazgos en la presente revisión.

3. Resultados

Durante la búsqueda se identificó 60 artículos, de los cuales 52 artículos científicos entre revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, revisiones bibliográficas cumplieron con todos los criterios de inclusión. Ocho de los 60 artículos científicos se excluyeron por encontrarse redactados en un idioma diferente al inglés o al español o hace más de cinco años, presentar sesgos en su elaboración de acuerdo al criterio de los autores.

4. Discusión

La COVID-19 es una enfermedad causada por el nuevo coronavirus denominada SARS CoV 2, descubierto a finales del año 2019, como responsable de muchos casos de neumonía ocurridos en la ciudad de Wuhan de la provincia de Hubei en la China, rápidamente se propagó al resto de países a nivel global, amenazando la salud pública mundial y el 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró como pandemia.(1-4,6)

La COVID-19 provoca una serie de afectaciones que pueden ir desde casos asintomáticos o leves hasta cuadros muy complicados como neumonía con insuficiencia respiratoria aguda, falla multiorgánica y muerte.(2,7–12) El 81 por ciento de pacientes que presentan la COVID-19 pueden tener una sintomatología leve o ser asintomáticos,(10,11) un 14 por ciento presenta una enfermedad grave que se caracteriza por disnea e hipoxia o mayor de un 50 por ciento de afectación pulmonar y una enfermedad crítica con insuficiencia respiratoria o falla multiorgánica en un 5 por ciento.(13) De las personas asintomáticas un 33 por ciento nunca presentarán ninguna sintomatología, pero pueden ser un foco de transmisión de la enfermedad.(14)

Hasta el momento actual no existe ningún tratamiento específico para la COVID-19, por lo tanto, el enfoque primordial es la prevención de la enfermedad, y dentro de este enfoque a partir de finales del año 2020 uno de los más prometedores es la administración de la vacuna contra el COVID-19.(15) Existen al momento de 93 tipos de vacunas en ensayos clínicos en humanos y de 184 en ensayos preclínicos.(16)

4.1 Vacunas y COVID-19

Las vacunas para poder ser utilizadas en seres humanos siguen una evaluación preclínica y tres fases clínicas.(15) Los ensayos en fase I están elaborados para probar la seguridad, inmunogenicidad y rango de dosis de las vacunas.(15) Los ensayos en fase II amplían la seguridad y valoran la respuesta inmunitaria de las vacunas en mayor número de personas.(15) Los ensayos en fase III sirven para determinar la eficacia de la vacuna contra la infección que se investiga.(15)

Generalmente estas etapas de investigación de las vacunas duran varios años, pero en este caso por la gravedad y severidad de la COVID-19 ha durado varios meses, inclusive se han combinado las fases de investigación, pero se han realizado todas ellas con la debida seguridad y garantía para posteriormente poder utilizar estas vacunas en seres humanos.(15,17)

En la fabricación de vacunas contra el COVID-19 se están utilizando plataformas tradicionales como los virus vivos atenuados, o virus inactivos, pero también se están utilizando proteínas re-

combinante y vectores, además de vacunas a base de ADN y ARN, estas últimas nunca antes se han utilizado para este fin.(15,17) Las vacunas inactivas se producen cultivando el virus en un cultivo celular y luego inactivándolo por un proceso químico, se administran generalmente por vía intramuscular, utilizan hidróxido de aluminio u otro adyuvante para generar mejor respuesta inmunológica.(15,17)

Las vacunas vivas atenuadas se producen mediante el debilitamiento del virus por modificación genética, por lo tanto, pierden su capacidad de producir la enfermedad, pero conservan la propiedad de generar respuesta inmunitaria,(18,19) este tipo de vacunas se puede administrar por vía intranasal. El problema de este tipo de vacunas es que se puede producir la reversión o la recombinación con el virus salvaje y podría causar infección.(15,17)

Las vacunas de proteína recombinante están compuestas por proteínas virales que se ha desarrollado en diferentes sistemas como células de plantas, insectos, mamíferos, levaduras. La ventaja es que no utilizan virus vivos, y generalmente se administran por vía intramuscular.(15,17)

Las vacunas de vector de replicación incompetente utilizan un virus diferente como vector que ha sido modificado para no replicarse ni causar enfermedad, pero que contiene la proteína del virus que se quiere que cause la inmunidad. Dentro de los principales vectores tenemos el adenovirus, virus parainfluenza humana, virus de la influenza, virus Sendai, entre otros. Un problema con este tipo de vacunas es que la inmunidad previa al vector puede atenuar la inmunogenicidad que se espera con la vacuna. Generalmente este tipo de vacunas se administra por vía intramuscular.(15,17,20)

Las vacunas de vectores con capacidad de replicación utilizan virus atenuados o vacunales que expresan una proteína la cual debe desencadenar la inmunidad, en el caso de la vacuna de este tipo contra el COVID-19 la proteína que se debe expresar es la proteína pico (S). Este tipo de vacunas generan una inmunidad más robusta. Los principales virus que se han utilizado como vectores para este tipo de vacunas son vectores de cepas contra el sarampión, del virus

de la influenza, del virus de la estomatitis vesicular, del virus de la enfermedad de Newcastle. Este tipo de vacunas podrían también utilizarse por vía intranasal.(15,17,21)

Las vacunas de vectores con virus inactivados utilizan virus sin capacidad de replicarse, por lo tanto, son más seguras, tiene una proteína diana que genera la respuesta inmunitaria, en el caso de las vacunas contra el COVID-19 es la proteína pico (S), se puede utilizar inclusive en personas inmunodeprimidas.(15,17)

Las vacunas de ADN se basan en ADN plasmídico que contienen promotores de expresión de mamíferos generado en bacterias principalmente *Echericha coli*, que expresan una proteína diana y en el caso de las vacunas contra el COVID-19 de este tipo es la proteína pico (S). Tienen baja inmunogenicidad y necesitan de dispositivos especiales para su administración, lo cual limita su uso. Para que estas vacunas generen inmunidad deben llegar al núcleo para ser transcritas en ARN mensajero y este produzca proteínas que puedan generar una respuesta inmune.(15,17,22)

Las vacunas de ARN utilizan ARN mensajero (ARNm) modificado o ARN autoreplicable, en estas vacunas se administran la información genética del antígeno en lugar del antígeno mismo, no ingresan al núcleo y transcriben proteínas que son las encargadas de generar inmunidad. Utilizan complejos lipídicos como transportadores, por lo que necesitan temperaturas muy bajas incluso de hasta menos 70 °C para su conservación. Este tipo de vacunas se pueden producir a gran escala in vitro, lo cual es una ventaja. Se administran por vía intramuscular, dentro de las principales vacunas de este tipo y que ya están siendo utilizadas son las producidas por Pfizer y Moderna.(15,17,23,24)

4.1.1 Vacuna de ARNm BNT162b2 de Pfizer-BioNTech COVID-19

Tiene su autorización para el uso de emergencia por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos(25,26), la dosis recomendada es de 0.3 mL que contiene 30 mcg de ARN mensajero modificada con nucleótidos (modARN) que codifica la glicoproteína pico (proteína S) del virus SARS CoV 2 para inducir inmunidad.

(15,26,27) Se administra por vía intramuscular y está aprobada para su uso de personas mayores de 16 años. Se recomienda dos dosis con una diferencia entre la una y la otra de 21 días, pero nunca antes.(15,26) La segunda dosis podría retrasarse hasta los 42 días de la primera dosis. (15,27,28)

Los viales se pueden guardar entre menos 60 a menos 80 °C hasta la fecha de su vencimiento o entre menos 25 a menos 15 °C hasta por 2 semanas. Se puede descongelar y mantener en un refrigerador entre 2 a 8 °C hasta por 5 días. Y para su administración se debe diluir, reconstituir y mantener la vacuna entre 2 a 25 °C hasta por 6 horas, se debe desechar si pasa de ese tiempo o sino se utilizó luego de haber sido reconstituida. (26) La eficacia demostrada por esta vacuna en estudio de fase III fue del 95 por ciento con un índice de confianza (IC 95%: 90.3-97.6) 7 días después de haber recibido la segunda dosis en la prevención de la COVID-19 sintomático. (15,29)

Los efectos adversos por esta vacuna son frecuentes y se presenta durante los dos primeros días posteriores a su administración y con mayor frecuencia después de la segunda dosis, entre los principales se menciona dolor en el sitio de administración, fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, artralgias. Se ha reportado casos de anafilaxia con una tasa de 5 casos por millón de dosis administradas.(15,30,31) Canadá fue el primer país en autorizar el uso de esta vacuna para adolescentes entre 12 a 15 años, y actualmente la FDA también ha aprobado su uso de emergencia en esta población.(32,33)

4.1.2 Vacuna de ARNm-1273 de Moderna COVID-19

Esta vacuna tiene su autorización por la FDA para el uso de emergencia, la dosis recomendada es de 0.5 mL que contiene 100 mcg de ARN mensajero que codifica la glicoproteína pico (proteína S) del virus SARS CoV 2 para inducir inmunidad.(15,34)

Se administra por vía intramuscular 0.5 mL (100 mcg) dos dosis, con un intervalo entre dosis de 4 semanas. Está aprobada para su uso en personas de 18 años o mayores.(15,34) La segunda dosis podría retrasarse hasta los 42 días de la

primera dosis.(15) Tiene una eficacia del 94.1 por ciento (IC del 95%: 89.3-96.8) a los 14 días de haber recibido la segunda dosis para prevenir el COVID-19 sintomático.(15)

Los efectos adversos son frecuentes generalmente se presentan durante los dos primeros días, entre los principales, dolor en el sitio de administración, enrojecimiento, cefalea, fiebre, mialgias, artralgias, los casos de reacciones adversas graves como anafilaxia son muy raros se describe 2.8 casos por millón de dosis administradas.(15)

4.1.3 Vacuna Ad26.COV2.S de Janssen/Johnson & Johnson COVID-19

Esta vacuna tiene autorización por la FDA para su uso de emergencia, está compuesta por un vector de adenovirus humano tipo 26 recombinante que al ingresar al organismo no se replica pero codifica la proteína pico (S) del virus SARS Cov 2 que actúa como antígeno para generar inmunidad.(15,35) Se administra 0.5 mL por vía intramuscular como dosis única, pero al momento también se está evaluando una segunda dosis que podría utilizarse a los 56 días de la primera.(15) Se recomienda su utilización en personas de 18 años o mayores.(15)

Fue pausada temporalmente su administración por las autoridades en Estados Unidos por casos de trombosis con trombocitopenia, pero luego de ser evaluada se concluyó que los casos son extremadamente raros y se continuó con la autorización para su uso.(15) Tiene una eficacia del 66.9 por ciento (IC del 95%: 59.0-73.4) para prevenir casos de COVID-19 moderado a grave, y para prevenir una enfermedad grave a crítica del 78 al 85 por ciento, generalmente esta eficacia se consigue de 14 a 28 días luego de su administración.(15)

Los efectos adversos fueron menores que con la administración de las vacunas a base de ARN, entre los principales están dolor en el sitio de administración, fiebre, cefalea, mialgias. Hubo casos de efectos tromboembólicos pero fueron muy raros, se reporta de 7 casos por millón en mujeres y de 1 caso por millón en hombres, por lo tanto, FDA recomendó continuar con su administración en casos de emergencia.(15)

4.1.4 Vacuna ChAdOx1 nCoV-19 / AZD1222 de la Universidad de Oxford, AstraZeneca y Serum Institute of India

Esta vacuna tiene su autorización para el uso de emergencia por la Unión Europea, Reino Unido, Canadá, La India y varios otros países. Esta compuesta por un vector de adenovirus de chimpancé que no se replica pero codifica la proteína pico (S) del virus SARS CoV 2 que induce inmunidad.(15) Se administra por vía intramuscular y se recomienda dos dosis con un intervalo entre 4 a 12 semanas, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que el intervalo entre dosis sea de 8 a 12 semanas. Se recomienda el uso de esta vacuna en personas de 18 años o mayores.(15)

Tiene una eficacia 70.4 por ciento (IC del 95%: 54.8-80.6) a partir de los 14 días luego de haber recibido la segunda dosis en la prevención del COVID-19 sintomático.(15) Pero contra la variante B.1.351 que se evidencia principalmente en Sudáfrica no mostró protección.(36) Los efectos adversos son raros entre los principales se presenta fiebre, cefalea, fatiga, y efectos graves como trombosis con trombocitopenia son extremadamente raros, por lo tanto, la Agencia Europea de medicamentos (AEM) y la OMS concluyeron que los beneficios superan los riesgos de la vacuna y que se continúe con su administración.(15)

4.1.5 Vacuna NVX-CoV2373 (Novavax)

Es una vacuna formada por nanopartículas de proteína recombinante compuestas por glicoproteínas pico (S) que son las responsables de generar inmunidad y un adyuvante el Matrix M1.(15) Se administra por vía intramuscular y se recomienda dos dosis con una diferencia de 21 días. Tiene una efectividad de 89.3% (IC del 95%: 75.2-95.4) luego de 7 días de haber recibido la segunda dosis para prevenir la COVID-19 sintomático.(15) En un estudio realizado en Sudáfrica donde la variante B.1.351 es la más frecuente, su eficacia fue del 49.4 por ciento (IC del 95%: 6.1-72.8).(15,37) Los principales efectos adversos son cefalea, mialgias, malestar general y en un 6 por ciento fueron graves.(15)

4.1.6 Vacuna COVID-19 basada en Ad5 (*CanSino Biologicals*)

Es una vacuna se basa en un vector de adenovirus 5 que no se replica, pero expresa la proteína pico (S) que causa respuesta inmunitaria.(15) Se recomienda la administración de una sola dosis intramuscular, y se evidenció que generó inmunidad a los 28 días luego de haber recibido la vacuna.(15,38) Las reacciones adversas fueron leves a moderadas entre la principales están fiebre, fatiga, cefalea.(15,17) Se reporta una efectividad de un 75 por ciento, pero la inmunidad previa contra el adenovirus 5 o la mayor edad de las personas que ya poseen anticuerpos contra este adenovirus puede generar disminución de su efectividad. Los detalles del estudio que indican la efectividad no son públicos hasta el momento. No tiene autorización para el uso de emergencia ni de la FDA ni de la AEM. Esta vacuna está disponible en China, México y Pakistán. (15)

4.1.7 Vacuna Gam-COVID-Vac / Sputnik V (*Instituto Gamaleya*)

Esta vacuna se basa en dos vectores de adenovirus el 26 y el 5 que no se replican, pero que expresan glicoproteínas pico (S) que son las responsables de generar la inmunidad. Es desarrollada en Rusia.(15) Se recomienda la utilización de dos dosis por vía intramuscular con una diferencia de 21 días, en la primera dosis se administra el vector de adenovirus 26 y en la segunda dosis el vector de adenovirus 5.(15) La efectividad reportada luego de ensayos en fase III fueron del 91.6 por ciento (IC del 95%: 85.6 a 95.2) luego de 21 días de haber recibido la primera dosis, es decir cuando se iba a administrar la segunda dosis.(15,39) Las reacciones adversas fueron leves, con síntomas similares a una gripe, no se reportaron efectos adversos graves.(15)

4.1.8 Vacuna BBIBP-CorV (*Sinopharm*)

Es una vacuna que contiene el virus SARS CoV2 inactivado, tiene como adyuvante hidróxido de aluminio.(40) La recomendación es la administración intramuscular de dos dosis con un intervalo de 28 días.(15) Hasta el momento no se han publicado los datos de ensayos clínicos sobre la eficacia de esta vacuna; datos de prensa indican que tiene una efectividad del 79 al 80 por cien-

to, se ha utilizado en ensayos clínicos en personas entre 18 a 80 años.(15) En ensayos clínicos de fase I y fase II se demostró que creaba una buena inmunogenicidad y efectos adversos leves, pero se espera los resultados de fase III.(40)

4.1.9 Vacuna CoronaVac (*Sinovac*)

Es una vacuna que utiliza el virus SARS CoV II inactivado, el adyuvante es hidróxido de aluminio, no existe hasta el momento publicados los resultados de eficacia de ensayos clínicos en fase III. En ensayos de fase I y fase II se describe que produce buena inmunogenicidad y con reacciones adversas leves en persona de 18 años o mayores. Un comunicado de prensa reporto una eficacia del 81 por ciento contra COVID-19 sintomático.(15,41) La recomendación para esta vacuna es la administración por vía intramuscular de dos dosis, con una diferencia de 28 días entre las dosis.(15) No tiene aprobación por la FDA ni por la AEM para uso.

4.1.10 Vacuna Covaxin (*Bharat Biotech / Indian Council of Medical Research*)

Es una vacuna que contiene el virus del SARS CoV II inactivado, utiliza hidróxido de aluminio y un agonista del receptor tipo peaje como adyuvante, se desarrolló en la India. Se recomienda la administración por vía intramuscular de dos dosis con una diferencia de 29 días.(15) En estudios clínicos de fase I reportan que es segura y que desencadena inmunogenicidad adecuada, no existen reporte de resultados de eficacia de ensayo clínicos en fase III. (15,42) Se ha utilizado en personas entre 18 a 55 años.(15)

4.2 Efectos adversos de las vacunas y manejo

Los efectos adversos generalmente son frecuentes y pueden ser locales o sistémicos como dolor en el sitio de la inyección, adenomegalias axilares ipsolatetales, cefalea, fiebre, artralgias, mialgias, fatiga.(15) Generalmente se recomienda para estas molestias analgésicos antiinflamatorios (AINES) o paracetamol; lo que no se sugiere es tomar estos medicamentos profilácticamente antes de la vacunación porque no se conoce como actuarán los mismos en la respuesta inmunitaria generada por las vacunas.(15,28)

Algunas sociedades científicas recomiendan posponer la realización de mamografías por varias semanas luego de la vacunación por el riesgo de adenomegalias que podrían presentarse y confundir los diagnósticos mamográficos.(15) Las vacunas podrían desencadenar efectos adversos muy graves como anafilaxia sobre todo las vacunas de ARNm o problemas tromboembólicos con trombocitopenia como las vacuna de Universidad de Oxford, AstraZeneca y de Janssen, pero los mismos son muy raros y el beneficio de las vacunas supera los riesgos de estos eventos.(15)

4.2.1 Vigilancia luego de la vacunación

Todas las personas luego de la vacunación deben ser vigiladas y se recomienda, que aquellas personas con alto riesgo de reacciones alérgicas su observación debe ser durante 30 minutos y a las demás personas una vigilancia durante 15 minutos.(15) Las vacunas deben ser administradas en sitios donde se pueda solucionar cualquier tipo de reacción alérgica que pudiera presentarse.(15)

4.3 Vacunación en poblaciones especiales

Las personas con antecedentes de infección de COVID-19 se recomienda que deben vacunarse.(15,28) Las personas que tuvieron infección reciente, incluidas las que recibieron una primera dosis y luego les dio la infección, deben recuperarse de la fase aguda y cumplir criterios para abandonar el aislamiento y pueden recibir la vacuna ya sea la primera dosis o la que les corresponda.(15) No se recomienda la investigación de infección anterior de COVID-19, previa a la vacunación.(15)

También es sensato que las personas que tienen antecedentes de infección previa puedan retrasar la fecha de la vacunación por unos meses para que la vacuna sea utilizada por otras personas de mayor riesgo, debido a que una reinfección en pocos meses después es poco probable.(15) El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos recomienda que las personas que presentaron COVID-19 y fueron tratadas con anticuerpos monoclonales o plasma de convalecencia, retrasen su vacunación al menos por 90 días desde la fecha de su tratamiento.(15,28) Esto también se

aplica a las personas que recibieron la primera dosis de vacuna, les dio la infección y fueron tratadas con anticuerpos monoclonales.(15)

Las personas con antecedentes de infección por SARS CoV 2 cuando reciben una dosis de vacuna pueden desencadenar reacciones locales y sistémicas de mayor consideración, pero esto no contraindica para que reciban la segunda dosis.(15) Existen estudios que refieren que las personas que presentaron la COVID-19 y luego recibieron la primera dosis sobre todo de ARNm tienen una mayor respuesta inmune con relación a las personas que no tienen antecedentes de infección, pero hasta que no exista evidencia suficiente se recomienda que deben recibir la segunda dosis que les corresponde.(15,43)

4.3.1 Personas inmunodeprimidas

Se recomienda que las personas que presenten inmunodepresión o que estén administrándose medicamentos que causen inmunodepresión deben recibir la vacuna contra el COVID-19. La respuesta inmunológica a la vacuna es incierta probablemente tengan una menor respuesta inmunitaria que la población general, pero si en estas personas se desarrollan la COVID-19, podría ser mucho más grave que la población general, por lo tanto sopesando riesgo beneficio es recomendable su vacunación.(15)

4.3.2 Mujeres gestantes

Ninguna de las vacunas que se está utilizando actualmente ha recibido su aprobación para el uso en mujeres gestantes o durante el periodo de lactancia. Las gestantes y las madres en etapa de lactancia no entraron en los estudios clínicos realizados en las diferentes fases de la investigación de estas vacunas.(15) La evidencia indica que si a una gestante contrae COVID-19 es de alto riesgo para que se presenten complicaciones por esta patología. Existen informes y estudios de cohorte en los cuales se indica que las mujeres gestantes que recibieron la vacuna contra el COVID-19 no presentaron complicaciones después de la vacunación, ni complicaciones durante embarazo, parto o puerperio relacionadas por la administración de la vacuna, tampoco se evidenciaron complicaciones en los recién nacidos.

Además se evidenció que la respuesta inmune en la gestante que recibió la vacuna era mayor que la respuesta inmune de la embarazada que presentó la enfermedad, y que los recién nacidos hijos de madres que recibieron la vacuna durante el embarazo tenían anticuerpos neutralizantes contra la COVID-19 en sangre del cordón umbilical muy similares a los anticuerpos maternos, y se encontró también estos anticuerpos en la leche materna, lo cual sería una ventaja de esta inmunidad para esos niños.(5,44–47) Las vacunas de ARNm y las de vectores virales no contienen virus que se repliquen, por lo tanto, no causan enfermedad, y sobre el mecanismo de como actúan estas vacunas se cree que es poco probable que tengan riesgos durante el embarazo o la lactancia.(5,48) Los datos hasta ahora publicados indican que las vacunas sobre todo de ARNm son seguras durante el embarazo. (48)

La CDC ha reportado que más de 94 000 personas que han recibido la vacuna han indicado que estaban embarazadas y de ellas hasta el momento 827 ha terminado su embarazo y no se ha evidenciado en ninguna de ellas problemas relacionados con la inmunización, ni tampoco problemas con sus hijos, por lo que se demuestra hasta ahora que no existe mayor riesgo de recibir la vacuna durante el embarazo, por supuesto, que se necesita más estudios para confirmar lo indicado.(5,49) Se recomienda que las mujeres gestantes que tienen alto riesgo de exposición al SARS CoV 2, por lo tanto, mayor riesgo de infectarse deberían recibir la vacuna, igualmente las mujeres gestantes que presentan comorbilidades que aumentaría la gravedad de la COVID-19 como pacientes gestantes diabéticas, hipertensas, obesas, o con cardiopatías, deberían también recibir la vacuna.(5)

El embarazo por si mismo tiene mayor riesgo de complicaciones si se presenta la COVID-19, la vacunación es una protección que se puede utilizar, pero se recomienda que se analice los riesgos y beneficios de la vacunación en cada una de las pacientes individualmente para la mejor toma de decisiones(5) El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recomienda

que las mujeres gestantes y en periodo de lactancia deben recibir la vacuna contra la COVID-19. Y que no se necesita ninguna prueba de embarazo negativa como requisito para la vacunación en mujeres en edad fértil.(50)

Existe mitos sobre problemas de fertilidad asociados con la administración de las vacunas contra la COVID-19, la evidencia científica indica que no existe ninguna relación al respecto.(50) La Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG) recomienda que las mujeres embarazadas o que están intentando embarazar deben recibir las vacunas contra la COVID-19 para disminuir el riesgo que podrían presentar en caso de presentar esta patología durante su gestación.(51)

Dentro de las principales recomendaciones de la FLASOG están las siguientes:

- Que se debe dar mayor prioridad a las mujeres tanto gestantes como en la etapa de lactancia para la vacunación.(51)
- Orientar a las gestantes para que puedan ser vacunadas.(51)
- No se debe limitar la vacunación a una edad gestacional específica, es decir que podrían vacunarse a cualquier edad gestacional.(51)
- Si reciben otra vacuna durante el embarazo, deben pasar por lo menos 14 días de su administración para poder vacunarse contra la COVID-19.(51)
- Se debe realizar seguimiento durante el embarazo a las gestantes que recibieron la vacuna contra la COVID-19.(51)
- No se debe restringir la lactancia materna si fue vacunada.(51)
- No se debe solicitar una prueba de embarazo negativa para poder acceder a la vacuna a las mujeres en etapa fértil.(51)

4.3.3 Niños

Varios estudios sobre seguridad de las vacunas en niños se están realizando, al momento se ha evidenciado que la administración de la vacuna ARNm BNT162b2 de Pfizer-BioNTech COVID-19 en niños de 12 a 15 años no han demostrado riesgos diferentes a la de los adultos y ha recibido la autorización por organismos de salud de Canadá y por la FDA para su uso en esta población,(32,33,50) además la inmunidad adquirida por la administración de esta vacuna es comparable a la de los adultos.(15)

Actualmente inclusive la nueva directriz de la FDA es que puede utilizarse la vacuna ARNm BNT162b2 de Pfizer-BioNTech COVID-19, a partir de los 12 años.(50) La CDC recomienda que los niños mayores de 12 años deben recibir la vacuna contra la COVID-19.(52) Generalmente la COVID-19 en niños suele ser de menor gravedad que en los adultos, pero ciertos casos pueden complicarse y producir el síndrome inflamatorio multisistémico y aumentar la morbimortalidad, además los niños con ciertas comorbilidades podrían presentar cuadros de la COVID-19 más severos, y el deseo fundamental de prevenir esta patología en los niños, son fundamentos suficientes para la vacunación a esta población.(15)

5. Conclusiones

Las vacunas contra el COVID-19 son una de las mejores estrategias hasta el momento para la prevención de esta patología, existe múltiples estudios clínicos en fase III que evidencia su efectividad. Varias de estas vacunas han recibido su aprobación por organismos de salud internacionales como la FDA, la Agencia Europea de Medicamentos para su uso de emergencia. Los efectos adversos que se han encontrado por la vacunación han sido mínimos, y las ventajas y beneficios has superado ampliamente los riesgos. De inicio se autorizó la vacunación para poblaciones de 16 años o mayores, pero al momento ya existe autorización para el uso de emergencia en poblaciones de 12 años o más.

Con respecto a la vacunación durante el embarazo o lactancia al momento existen varios estudios que están en marcha y que han determinado que los beneficios superan ampliamente los riesgos y que la inmunogenicidad que

han desarrollado las gestantes es mayor que aquellas embarazadas que presentaron la enfermedad; además se han determinado la presencia de anticuerpos en los recién nacidos hijos de madre que fueron vacunadas que sería una protección para evitar la enfermedad en esos niños, también se han encontrado anticuerpos contra la COVID-19 en la leche materna de pacientes que fueron vacunadas durante el embarazo.

La COVID-19 en los niños generalmente es de menor gravedad con relación a los adultos, pero en ciertos casos y sobre todo en niños con antecedentes de comorbilidades puede presentarse de una forma muy grave, inclusive puede desarrollar el síndrome inflamatorio multisistémico que pone en peligro la vida de ese niño, por lo tanto, es fundamental su prevención. Al momento existe autorización por organismos internacionales como la FDA y la secretaría de salud del gobierno de Canadá para la administración de la vacuna de ARNm BNT162b2 de Pfizer-BioNTech COVID-19 en niños entre los 12 a 15 años.

Se necesita más estudios sobre todo en mujeres gestantes, en lactancia materna y en niños y de acuerdo con sus resultados para generalizar la vacunación en dichas poblaciones.

Agradecimientos

Se agradece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, a la Facultad de Salud Pública y a la Carrera de Medicina por fomentar la excelencia en la práctica médica y sobre todo en base a la mejor evidencia disponible y actualizada, y a través de las publicaciones científicas tener la oportunidad de compartir la información con la colectividad sobre las vacunas contra la COVID-19 y sobre todo si es recomendable o no la administración en gestantes y en los niños.

Conflicto de interés

Ninguno.

Limitación de responsabilidad

Todos los puntos de vista expresados en esta investigación son de entera responsabilidad de los autores y no de la institución en las que laboran, tampoco de CSSN.

Fuentes de apoyo

Los autores declaran que las fuentes de apoyo y financiación que permitieron realizar esta investigación son propios.

Referencias bibliográficas

1. McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Apr 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention/print?sectionName=PREVENTION&search=COVID-19&topicRef=129849&anchor=H2995362393&source=see_link
2. Caliendo A, Hanson K. COVID-19: Diagnosis [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Apr 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis/print?sectionName=Testing following COVID-19 vaccination&search=COVID-19&topicRef=129849&anchor=H1762564207&source=see_link
3. Beth M, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Apr 24]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis/print?search=COVID-19&topicRef=129849&source=see_link
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2021 May 4];382(8):727–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
5. Berghella V, Hughes B. COVID-19: Pregnancy issues and antenatal care [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Apr 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-pregnancy-issues-and-antenatal-care/print?sectionName=Vaccines&search=COVID-19&topicRef=129849&anchor=H1368710838&source=see_link
6. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell* [Internet]. 2020 Aug 6 [cited 2021 May 4];182(3):713–721.e9. Available from: </pmc/articles/PMC7275151/>
7. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J* [Internet]. 2021 Apr [cited 2021 May 2];57(4). Available from: </pmc/articles/PMC7947358/>
8. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med* [Internet]. 2021 Mar 28 [cited 2021 May 2];49(3):e219–34. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/CCM.0000000000004899>
9. Duan J, Liang M, Li Y, Wu D, Chen Y, Gao S, et al. Definition and retrospective application of a clinical scoring system for COVID-19 triage at presentation. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2020 Oct 14 [cited 2021 May 2];14. Available from: </pmc/articles/PMC7570777/>
10. Teixeira TA, Bernardes FS, Oliveira YC, Hsieh MK, Esteves SC, Duarte-Neto AN, et al. SARS-CoV-2 and Multi-Organ damage - What men's health specialists should know about the COVID-19 pathophysiology. *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 May 2];47(3):637–46. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382021000300637&lng=en&nrm=iso&tln g=en

11. Cohen P, Blau J. COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 May 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults/print?search=COVID-19&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
12. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Mar 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
13. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2020 Mar 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19/print?search=coronavirus&source=search_result&selectedTitle=1~61&usage_type=default&display_rank=1
14. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. *Ann Intern Med* [Internet]. 2021 Jan 22 [cited 2021 May 3]; Available from: [/pmc/articles/PMC7839426/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/341586020-2607-z/)
15. Edwards K, Orenstein W. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Apr 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection/print?search=COVID-19&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=5
16. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2021 May 4]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
17. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* [Internet]. 2020 Oct 22 [cited 2021 May 4];586(7830):516–27. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
18. Talon J, Salvatore M, O'Neill RE, Nakaya Y, Zheng H, Muster T, et al. Influenza A and B viruses expressing altered NS1 proteins: A vaccine approach. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2000 Apr 11 [cited 2021 May 4];97(8):4309–14. Available from: [/pmc/articles/PMC18238/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18238/)
19. Broadbent AJ, Santos CP, Anafu A, Wimmer E, Mueller S, Subbarao K. Evaluation of the attenuation, immunogenicity, and efficacy of a live virus vaccine generated by codon-pair bias de-optimization of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus, in ferrets. *Vaccine* [Internet]. 2016 Jan 20 [cited 2021 May 4];34(4):563–70. Available from: [/pmc/articles/PMC4713281/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2713281/)
20. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* [Internet]. 2020 Oct 22 [cited 2021 May 4];586(7830):583–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z>
21. Sun W, Leist SR, McCroskery S, Liu Y, Slamanig S, Oliva J, et al. Newcastle disease virus (NDV) expressing the spike protein of SARS-CoV-2 as vaccine candidate 1 2. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2021 May 4];2020.07.26.221861. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.07.26.221861>
22. Yu J, Tostanosk LH, Peter L, Mercad NB, McMahan K, Mahrokhia SH, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science (80-)* [Internet]. 2020 Aug 14 [cited 2021 May 5];369(6505):806–11. Available from: [/pmc/articles/PMC7243363/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36363/)
23. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* [Internet]. 2020 Oct 22 [cited 2021 May 5];586(7830):567–71. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>

24. Vogel AB, Lambert L, Kinnear E, Busse D, Erbar S, Reuter KC, et al. Self-Amplifying RNA Vaccines Give Equivalent Protection against Influenza to mRNA Vaccines but at Much Lower Doses. *Mol Ther* [Internet]. 2018 Feb 7 [cited 2021 May 5];26(2):446–55. Available from: /pmc/articles/PMC5835025/
25. Emergency use authorization (EUA) of the Pfizer-Biontech Covid-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (covid-19) [Internet]. 2021 Apr [cited 2021 May 6]. Available from: www.cvdvaccine.com.
26. SARS-COV-2 (COVID-19) Vaccine, mRNA (Pfizer) [Internet]. DynaMed - EBSCO. 2021 [cited 2021 Apr 25]. Available from: https://www.dynamed.com/drug-monograph/sars-cov-2-covid-19-vaccine-mrna-pfizer
27. Shimabukuro T. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2021 May 8];70(2):46–51. Available from: /pmc/articles/PMC7808711/
28. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [cited 2021 May 12]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html
29. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2021 May 7];383(27):2603–15. Available from: /pmc/articles/PMC7745181/
30. Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T. Reactogenicity following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2021 Apr 5 [cited 2021 May 7]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2778441?appld=scweb
31. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 May 8];9(4):1423–37. Available from: /pmc/articles/PMC7948517/
32. Vacuna Covid Pfizer: Canadá, primer país que aprueba en niños [Internet]. Redacción Médica. 2021 [cited 2021 May 7]. Available from: https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/vacuna-covid-pfizer-canada-primer-pais-aprueba-ninos-7222
33. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization reissued 05-10-2021. 2021 May.
34. SARS-COV-2 (COVID-19) Vaccine, mRNA (Moderna) [Internet]. DynaMed - EBSCO. 2021 [cited 2021 Apr 25]. Available from: https://www.dynamed.com/drug-monograph/sars-cov-2-covid-19-vaccine-mrna-moderna
35. SARS-COV-2 (COVID-19) Vaccine, Adenovirus 26 Vector (Janssen) [Internet]. DynaMed - EBSCO. 2021 [cited 2021 Apr 25]. Available from: https://www.dynamed.com/drug-monograph/sars-cov-2-covid-19-vaccine-adenovirus-26-vector-janssen
36. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Mar 16 [cited 2021 Apr 25]; Available from: /pmc/articles/PMC7993410/
37. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Dec 19 [cited 2021 May 9];396(10267):1979–93. Available from: /pmc/articles/PMC7674972/

38. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2021 Mar 6 [cited 2021 May 9];397(10277):881–91. Available from: [/pmc/articles/PMC7894131/](#)
39. Logunov DY, Dolzhikova I V., Zubkova O V., Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V., Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* [Internet]. 2020 Sep 26 [cited 2021 May 9];396(10255):887–97. Available from: [/pmc/articles/PMC7471804/](#)
40. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Sep 8 [cited 2021 May 12];324(10):951–60. Available from: [/pmc/articles/PMC7426884/](#)
41. Bharat Biotech Announces Phase 3 Results of COVAXIN: India's First COVID-19 Vaccine Demonstrates Interim Clinical Efficacy of 81% [Internet]. BHARAT Biotech. 2021 [cited 2021 May 12]. Available from: <https://www.bharatbiotech.com/images/press/covaxin-phase3-efficacy-results.pdf>
42. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 May [cited 2021 May 12];21(5):637. Available from: [/pmc/articles/PMC7825810/](#)
43. Manisty C, Otter AD, Treibel TA, McKnight Á, Altmann DM, Brooks T, et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet* [Internet]. 2021 Mar 20 [cited 2021 May 13];397(10279):1057–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7972310/>
44. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2021 Mar 8 [cited 2021 May 21]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33758889>
45. MITHAL LB, OTERO S, SHANES ED, GOLDSTEIN JA, MILLER ES. Cord Blood Antibodies following Maternal COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Apr [cited 2021 May 21]; Available from: [/pmc/articles/PMC8012273/](#)
46. Paul G, Chad R. Newborn antibodies to SARS-CoV-2 detected in cord blood after maternal vaccination – a case report. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 May 21];21(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7982334/](#)
47. Rottenstreich A, Zerbiv G, Oiknine-Djian E, Zigran R, Wolf DG, Porat S. Efficient maternofetal transplacental transfer of anti-SARS-CoV-2 spike antibodies after antenatal SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Apr 3 [cited 2021 May 21]; Available from: [/pmc/articles/PMC8083549/?report=abstract](#)
48. Male V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 May 21];21(4):200–1. Available from: [/pmc/articles/PMC7927763/](#)
49. Registro de embarazos y vacunación contra el COVID - 19 de v-safe [Internet]. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. 2021 [cited 2021 May 21]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>

50. Riley L, Beigi R, Jamieson D, Hughes B, Swamy G, O'Neal L, et al. COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care [Internet]. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2021 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care>
51. Vacunas COVID-19 en la gestante. Recomendaciones de la FLASOG [Internet]. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología. 2021 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://flasog.org/vacunas-covid-19-en-la-gestante/>
52. Vacunas contra el COVID-19 para niños y adolescentes [Internet]. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). 2021 [cited 2021 Jul 26]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/adolescents.html>