

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“PREVALENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS EN
PACIENTES EMBARAZADAS QUE SE VACUNARON
CONTRA SARS-COV-2”**

POR

DRA. EGLA EVELYN BARRERA LANDA

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PREVALENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS EN PACIENTES EMBARAZADAS QUE SE VACUNARON CONTRA SARS-COV-2

Aprobación de la tesis:



Dr. Óscar Rubén Treviño Montemayor

Investigador principal



Dr. Med. Abel Guzmán López

Co-investigador de tesis

Jefe del departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Juan Antonio Soria Lopez

Co-investigador de tesis



Dra. Clara Del Carmen Flores Acosta

Co-investigador de tesis



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mi familia, mis amigos, por ser mi red de apoyo este tiempo que realizaba mi postgrado, estar presentes y brindarme su cariño incondicional.

A mi hermana Karina, por ser mi compañera de vida, y mi mayor motivación para salir adelante.

A mis padres, Ervey y Esmeralda que desde el cielo me guían y cuidan en este camino llamado vida.

A mi asesor de tesis por el tiempo que me brindo para apoyarme en este trabajo.

A mis compañeros por la amistad y hermandad, por compartir vivencias durante este camino y ser mis maestros en muchos sentidos.

TABLA DE CONTENIDO

Índice (tabla de contenido)

Índice de tablas y figuras

Abreviaturas

Resumen

Introducción

Planteamiento del problema

Justificación

Hipótesis

Objetivos

Materiales y Métodos

Resultados

Discusión

Conclusiones

Referencias

Anexos

Resumen Autobiografico

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características clínicas y demográficas

Tabla 2. Características gineco obstetrica y de vacunacion

Tabla 3. Eventos adversos a vacunación

Tabla 4. Eventos adversos por marca primera dosis

Tabla 5. Eventos adversos por marca segunda dosis

LISTA DE ABREVIATURAS

COVID-19: Coronavirus-2019

MERS-CoV: Coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente

SARS-Cov: Coronavirus del síndrome respiratorio agudo

OMS: organización mundial de la Salud

JAMA: Journal of the American Medical Association

PCR: Reacción en Cadena Polimerasa

CDC: Centro para el Control de Enfermedades

EA: Efectos adversos

RESUMEN

Objetivo: Establecer la prevalencia de los efectos secundarios percibidos en pacientes embarazadas que acuden al Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la UANL después de vacunarse contra SARS-CoV-2.

Material y métodos: Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y descriptivo. Este estudio se llevo a cabo en el piso de internamiento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” Universidad Autónoma de Nuevo León, localizado en Monterrey, México. Se incluyeron mujeres embarazadas mayores a 18 años, se aplico un cuestionario diseñado para recolectar características clínicas y demográficas de la participante, así como información con respecto al tipo de vacuna contra SARS-CoV-2 aplicada, esquema de esta y percepción de aparición de efectos secundarios posterior a la vacunación.

Resultados: Se incluyó a un total de 246 participantes, la edad promedio fue de 26.21 (+/- 6.71) años con un IMC promedio de 30.84 (+/- 6.29). El 14.3% de las participantes vivían con hipertensión gestacional o crónica, mientras que el 30.1% desarrolló preeclampsia durante el embarazo. Se documentó el uso de 4 marcas distintas de vacunas para prevención de COVID-19, la más común fue Astrazeneca en un 48.4% seguido de Pfizer y Moderna con un 26.8% y 24.4%, respectivamente. La tasa de aceptación de la vacuna fue adecuada, ya que el 96.3% de las participantes la recomendaron. Se monitorizó durante el periodo posterior a la vacunación y hasta el término del embarazo en búsqueda de efectos adversos (EA). Tras la primera dosis, los EA más comunes fueron la fiebre (37.8%), mialgias (22.8%) y dolor en el sitio de inyección (78.5%). Tras la segunda dosis, los más comunes fueron cefalea (28.5%), mialgias (44.5%) y dolor en el sitio de inyección (37.4%). En general, la tasa de EA fue menor en la segunda dosis a reserva de la cefalea (15.9% vs 28.5%) y mialgias (22.8% vs 44.5%).

Conclusiones: En este estudio se evaluó la tasa de EA asociados a vacunación contra COVID-19 en mujeres embarazadas. Se concluyó que la vacunación fue en

su gran mayoría recomendada por las participantes y la incidencia de EA menores fue similar a la reportada en población general con una incidencia nula de EA severos, por lo que se infiere a través de los resultados que la vacunación contra COVID-19 es una intervención segura en población embarazada de nuestra institución. Los resultados de este estudio ayudarán a promover campañas de vacunación futuras en nuestra población ante próximos brotes de COVID-19.

Palabras clave: Vacuna, embarazo, Covid, SARS-Cov-2

INTRODUCCIÓN

Marco teórico

Generalidades sobre COVID-19

El brote por la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19), la cual emergió inicialmente en Wuhan, China, se ha distribuido de manera global de una manera exponencial. Los coronavirus pertenecen a un largo grupo de virus RNA envueltos, los cuales presentan la capacidad de infectar a una amplia variedad de especies, entre ellos animales, humanos, aves, roedores, y otros mamíferos y han sido reconocidos principalmente por ser causantes de enfermedades respiratorias en humanos. Estos fueron descubiertos en 1966 por Tyrell y Bynoe quienes los cultivaron y aislaron a partir de pacientes con resfriado común, son parte de la subfamilia Coronavirinae en la familia Coronaviridae y del orden Nidovirales; dentro de esta subfamilia se encuentran los alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. [1] Los primeros dos infectan únicamente a seres vivos mamíferos y se asocian principalmente a enfermedades respiratorias y gastroenteritis en animales. Cabe resaltar que, dentro de estos, el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV) son aquellos más patogénicos y capaces de provocar un intenso síndrome respiratorio. [2]

El coronavirus atrajo la atención de la comunidad científica, así como de la población mundial en diciembre del 2019, cuando una serie de casos con síndrome respiratorio agudo vinculados epidemiológicamente se presentó en la previamente mencionada ciudad de Wuhan, China, esta enfermedad causada por un virus identificado como SARS-CoV-2 fue bautizada como COVID-19. Rápidamente, la infección por el virus se diseminó a lo largo del mundo para que, en marzo 11 del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara al COVID-19 oficialmente como una pandemia, pidiendo acciones agresivas de prevención y contención en todos los países del mundo. Hasta la fecha, se han descrito mas de 216 millones de casos a nivel global, junto a 4.5 millones de muertes (tasa de mortalidad aproximada del 2%), en México se han reportado 2.6 millones de casos

con 256 mil muertes acompañantes (9% de mortalidad), siendo uno de los países con mayor mortalidad a nivel mundial. [3]

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades por COVID-19 son diversas, e incluyen desde fiebre, dificultad respiratoria, tos, cefalea, mialgias, fatiga, anosmia y ageusia, hasta diarrea, hemoptisis, alteración de la consciencia y convulsiones. Aunque la mayoría de los casos (aproximadamente un 85-90%) serán asintomáticos o con una sintomatología leve (fiebre, fatiga, mialgias, tos, etc.), una proporción significativa progresará a formas moderadas y severas de la enfermedad, caracterizadas por un síndrome respiratorio agudo que tendrá necesidad de soporte hospitalario con oxígeno, incluso llegando al soporte con ventilación mecánica. Se ha descrito que aproximadamente 5% de los infectados requerirán ingreso a una sala de terapia intensiva. [2,4,5] Típicamente, se ha descrito que pacientes que presenten comorbilidades y edades avanzadas presentarán una mayor probabilidad de desarrollar una forma severa de la enfermedad, por otra parte, la evidencia científica es controversial con respecto al rol del embarazo como factor asociado a un desenlace adverso por COVID-19. [6]

Vacunas actualmente disponibles y terapias contra COVID-19

Con respecto al desarrollo y uso de terapias farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad, existe una vasta cantidad de evidencia sobre el uso de antivirales como el Remdesivir, Favipiravir, Lopinavir y Ritonavir, anticuerpos monoclonales como el Tocilizumab, hasta medicamentos como la Hidroxicloroquina, Azitromicina e Ivermectina; sin embargo, hasta el momento no existe ninguna terapia que haya demostrado eficacia contra la enfermedad. [7] Únicamente se ha descrito que el uso de dexametasona a dosis bajas reduce el riesgo de mortalidad en enfermos que reciben oxígeno suplementario o ventilación mecánica invasiva, evidenciado en el ensayo clínico aleatorizado RECOVERY realizado por investigadores de la Universidad de Oxford. [8]

Contrario al mínimo avance con respecto al uso de terapias para tratar la enfermedad, el desarrollo de terapias preventivas de la misma ha sido intensamente promocionado a nivel mundial, en donde diversas empresas farmacéuticas han

desarrollado múltiples vacunas para la prevención de la enfermedad y las formas graves de la misma con la intención de conferir protección global a toda la población. Actualmente en México, un 30% de la población ha sido completamente inmunizada contra la enfermedad. [9]

En la actualidad, se han desarrollado distintos tipos de vacunas a partir de distintas formulaciones: ácidos nucleicos (vacunas genéticas), vectores virales, basadas en proteínas y de virus inactivados. A continuación, se enlista en resumen de las características de cada una [7,10–12]:

- Vacunas basadas en virus SARS-CoV-2 atenuados: Se trata de una de las tecnologías más tradicionalmente explotadas en la síntesis de vacunas. Éstas se obtienen a través de cultivo del virus en condiciones no favorables o a través de la generación de versiones del virus genéticamente debilitadas. La producción a gran escala de este tipo de vacunas es delicada, así como su almacenamiento y manejo. Históricamente se ha observado una proporción muy rara de efectos adversos asociados a este tipo de vacunación.
- Vacunas basadas en la inactivación de virus SARS-CoV-2: Se basan en virus muertos, y pertenecen a una plataforma que ha desarrollado múltiples tipos de vacunas a lo largo del tiempo. Dentro de las ventajas de estas se encuentran una mayor estabilidad con respecto a vacunas de microorganismos atenuados, sin embargo, la memoria inmune que generan presenta una menor duración lo cual obliga a un mayor número de inoculaciones. La respuesta inmune de este tipo de vacunas se dirige principalmente contra la proteína Spike de SARS-CoV-2.
- Vacunas basadas en proteínas de SARS-CoV-2: Se basan en las proteínas presentes en las superficies de los microorganismos. Inicialmente éstas se obtenían a través de purificación de éstos, sin embargo, actualmente se producen in vitro a través del uso de tecnología de ADN recombinante. La proteína Spike del virus, así como sus fragmentos son el principal objetivo de este tipo de vacunas.
- Vacunas basadas en ADN desnudo: Ofrecen una gran flexibilidad en términos de manipulación del código genético del antígeno. Estas vacunas

son muy estables y se pueden producir en largas cantidades en bacterias. Una vez que la vacuna es inyectada, plásmidos de ADN se introducen a la célula humana e inducen a la misma a producir temporalmente la proteína objetivo del virus que se pretende simular, de esta manera, se estimula la producción de anticuerpos y la activación de células T.

- Vacunas basadas en RNA mensajero: Tiene un mecanismo de acción y características similares a las vacunas de ADN desnudo. Una vez introducido a la célula humana, el mRNA induce a la célula a producir el antígeno de la proteína del virus de manera temporal.
- Vacunas basadas en vectores virales: El ADN que codifica para la proteína Spike del virus SARS-CoV-2 es introducida en la célula humana a través de vectores virales en donde el ADN fue insertado previamente. Debido a la capacidad del vector viral de propagarse hasta cierto rango, este tipo de vacunas podrían inducir una respuesta inmune más robusta.

Principales vacunas contra infección por SARS-CoV-2 actualmente desarrolladas y en desarrollo	
Basadas en virus SARS-CoV-2 atenuados	Codagenix and Serum Institute of India (COVI-VAC) Indian Immunologicals Ltd Mehmet Ali Aydunar Univ, Turquía.
Basadas en virus SARS-CoV-2 inactivados	Sinovac Biotech, China (CoronaVac) Sinopharm, China Wuhan Institute of Biological Products
Basadas en proteínas de SARS-CoV-2	Adimmune, Taiwan Bektop, Russia CoVaxx, Estados Unidos
Basadas en ADN desnudo	Zyodus Cadila, India AnGes, Japón TaKis, Italia Genexine, Korea
Basadas en mRNA	Pfizer-BioNTech, Estados Unidos Moderna, Estados Unidos

	CureVac, Alemania
Basadas en vectores virales	AstraZeneca, Universidad de Oxford CanSino, China Johnson&Johnson, Estados Unidos

Enfermedad por COVID-19 en el embarazo

El embarazo conlleva una serie de cambios fisiológicos dentro de la madre, con respecto al sistema inmune, se puede observar un cambio en la población de linfocitos T CD4+ hacia un fenotipo Th2 con predominio de respuesta humoral sobre celular, un decremento en la cantidad de linfocitos NK circulantes y células dendríticas plasmáticas, así como alteraciones en la respuesta inmune innata. En el aparato respiratorio, se observa una disminución en el volumen de la caja torácica, llevando a una disminución en la capacidad residual funcional, volumen de reserva espiratorio y volúmenes residuales desde tempranamente en el embarazo, esta reducción en capacidad pulmonar total causaría una inhabilidad para liberar secreción y mayor susceptibilidad a infecciones. A su vez, el estado de hipercoagulabilidad que conlleva, aunada a una inadecuada adaptación vascular-endotelial al embarazo podría contribuir a una mayor morbimortalidad en caso de infección por SARS-CoV-2. [13]

El COVID-19 es actualmente la principal causa de mortalidad materna, superando a los trastornos hipertensivos del embarazo y complicaciones del puerperio. Actualmente existe una cantidad ilimitada (pero de baja calidad y no concluyente) de evidencia con respecto al efecto de la enfermedad por COVID-19 en el primer trimestre de embarazo, sin embargo, evidencia sobre la infección por el virus de la influenza en este periodo se ha asociado a una mayor incidencia de abortos. Con respecto a etapas tardías del embarazo (24 semanas en adelante) numerosos estudios han sugerido que el riesgo de COVID-19 severo durante en el embarazo aparentemente es similar al de la población general. En contraste, otros estudios han evidenciado un mayor riesgo de desenlaces adversos por COVID-19 en mujeres embarazadas. Es por eso que en la actualidad, la pregunta sobre estas presenta un mayor riesgo de formas severas de la enfermedad y mortalidad sigue

siendo controversial. Se ha sugerido que las mujeres afroamericanas, hispanas, con diagnóstico de diabetes u obesidad presentan un mayor riesgo de enfermedad grave. [14–17]

Una revisión sistemática reciente evaluó desenlaces maternos y perinatales en mujeres con COVID-19, en donde se observó una tasa de muerte materna del 0 al 11.1% y admisión a terapia intensiva de 2.1 a 28.5%. Al abordar desenlaces neonatales, se ha evidenciado una mayor probabilidad de partos pretérmino (14.3 al 61.2%). [18] Un estudio publicado en el Journal of the American Medical Association (JAMA) demostró que la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo se asoció de manera significativa a un ligero incremento en algunos desenlaces neonatales como admisión a terapia intensiva neonatal, presencia de distrés respiratorio e hiperbilirrubinemia, sin embargo, no se demostró un mayor riesgo de mortalidad en los mismos comparados con un grupo control. [19] Por lo anterior, los resultados con respecto a desenlaces tanto neonatales como maternos son aún inconclusos.

Con respecto a investigaciones sobre una posible transmisión vertical de SARS-CoV-2 al feto en mujeres gestantes, tampoco existe una conclusión definida. Aunque algunos estudios que han realizado estudios diagnósticos por Reacción en Cadena Polimerasa (PCR) en recién nacidos hijos de madres infectadas por COVID-19 no han encontrado evidencia de transmisión vertical, existe un reporte en 564 embarazadas y 549 neonatos en donde se encontró una tasa de positividad para SARS-CoV-2 de 3.28%, de manera que hasta la fecha no es posible excluir la posibilidad de una transmisión vertical. [20] Por otra parte, está adecuadamente descrito el paso de inmunoglobulinas maternas de tipo IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 en sangre del neonato. Mientras que la IgG materna puede ser transferida pasivamente de la madre al feto intra-útero, los niveles de IgM, una molécula más grande, no pueden cruzar la placenta, lo que podría indicar transmisión vertical del virus. [13,21]

Antecedentes

Vacunación en el embarazo.

La inmunización materna durante el embarazo es una estrategia que históricamente ha sido exitosa para prevenir y mitigar la severidad de las infecciones que podrían ocurrir durante este periodo de tiempo. Induce la producción materna de anticuerpos específicos y el paso de estos por vía transplacentaria hacia el feto, confiriendo una doble protección. Un ejemplo impactante de la magnitud de esta práctica durante el embarazo es el declive significativo a nivel global en las tasas de tétanos neonatal como resultado del programa de eliminación de tétanos materno y neonatal. [22] Más recientemente, información positiva sobre la eficacia y seguridad de vacunas contra la enfermedad por el virus de la influenza y la bacteria *Bordetella pertussis* llevaron a nuevas recomendaciones para la administración de vacunas durante el embarazo. La infección por influenza durante el embarazo se ha asociado a morbilidad obstétrica significativa, incluyendo una mayor incidencia de partos pretérmino, síndrome de distrés respiratorio en el neonato, restricción del crecimiento intrauterino y necesidad de parto por cesárea. Por otra parte, la tosferina, causada por *Bordetella pertussis* se presenta principalmente en menores de 3 meses. [22] En el caso de la infección por influenza, la vacunación materna previene tanto la infección como las formas severas de la enfermedad y desenlaces obstétricos adversos, mientras que, en el caso de la tosferina, el paso transplacentario de anticuerpos confiere protección al recién nacido durante los primeros meses de vida, mientras inicia su propio proceso de vacunación. [23]

Actualmente, existen dos vacunas recomendadas globalmente para administración durante el embarazo, la previamente mencionada vacuna de virus inactivados contra la influenza, y la vacuna Tdap, la cual contiene un toxoide tetánico, diftérico, y la fracción acelular de *Bordetella pertussis*. Otras vacunas que se pueden aplicar en circunstancias especiales corresponden a la del virus de la Hepatitis A, virus de la Hepatitis B, *Streptococcus pneumoniae* en su forma polivalente y conjugada, y *Neisseria meningitidis*. [24,25] Es de resaltar que las vacunas de microorganismos vivos atenuados están estrictamente contraindicadas durante el embarazo debido al riesgo teórico de infección perinatal por transmisión vertical, sin embargo hay que mencionar que nunca se ha documentado tal circunstancia. Estas indicaciones se

encuentran en concordancia con las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica mexicanas. [26]

Actitudes de mujeres embarazadas hacia la vacunación contra COVID-19.

Como se ha mencionado previamente, la vacunación durante el embarazo es una práctica segura y eficaz, capaz de reducir complicaciones maternas y fetales y por otra parte, el desarrollo y distribución actual de vacunas contra COVID-19 posiciona a las mujeres embarazadas como uno de los grupos prioritarios de vacunación.

La evidencia que ha evaluado las actitudes hacia la vacunación durante el embarazo o lactancia no ha sido muy positiva. En distintas encuestas donde se pregunta a las participantes si estarían dispuestas a vacunarse contra el COVID-19, tan solo un 30-50% de las mismas han respondido positivamente. Por otra parte, cuando se realiza esta pregunta a mujeres no embarazadas, esta cifra suele aumentar hasta un 75%, lo que podría indicar que el hecho de estar embarazada genera una mayor incertidumbre en la madre con respecto al proceso de vacunación. Las principales preocupaciones externadas han sido incertidumbre con respecto a la seguridad de la vacuna, preocupación por daño al feto o recién nacido, preocupación por infertilidad y falta de investigación de la vacuna en embarazadas. [27–30]

Evidencia actual sobre vacunación contra COVID-19 en el embarazo.

La vacunación contra la enfermedad por COVID-19 en el embarazo generó una incertidumbre significativa al inicio de la pandemia y durante las fases experimentales de las primeras vacunas en desarrollo. Inicialmente, era una constante el que las empresas farmacéuticas no incluyeran a mujeres embarazadas en sus estudios de investigación, lo cual llevó a una falta de información con respecto a la seguridad y eficacia de la vacunación contra COVID-19 en el embarazo. Posteriormente, un esfuerzo de la comunidad científica internacional y concientización de esta problemática resultó en una mayor inclusión de este grupo en los estudios experimentales para el desarrollo de vacunas contra COVID-19. Además de esto, numerosos estudios externos a empresas farmacéuticas han

evaluado de manera prospectiva y retrospectiva la eficacia y seguridad de la vacunación en embarazadas. [31,32]

Gray et al. observaron en un estudio de cohorte que la vacunación contra COVID-19 generó una respuesta humoral robusta en mujeres embarazadas y lactantes, demostrando a su vez transferencia inmune a neonatos por vía transplacentaria y leche materna. [33] Estos hallazgos son soportados por el estudio de Prabhu, en donde se demostró que la vacunación generó una producción de anticuerpos al quinto día de esta y posteriormente una transferencia transplacentaria de los mismos hacia el feto a los 16 días. [34] De igual manera, Cassaniti et al. demostraron que la infección por SARS-CoV-2 y vacunación durante el embarazo generaron anticuerpos neutralizantes en embarazadas y neonatos. [35]

Con respecto a la tasa de enfermedad severa, Theiler et al demostraron que mujeres embarazadas vacunadas presentaron menores proporciones de infección por COVID-19 durante el control prenatal en comparación con mujeres no vacunadas, hallazgo respaldado por otros numerosos estudios como el de Brillo y colaboradores. [36,37] La tasa de protección que se ha descrito es de hasta un 78%.

En cuanto a la seguridad de vacunarse durante el embarazo, se ha observado que esta no se asocia a una cantidad significativa de eventos adversos. Goldhstein et al. describieron en su cohorte retrospectiva que la vacuna de Pfizer/BioNTech no se asoció a eventos adversos serios comparado con un grupo control, siendo los más comunes la cefalea, debilidad, dolor no específico y dolor estomacal en aproximadamente 0.1% de los participantes. [38] Por otra parte, Booksten et al. describieron que los eventos adversos más frecuentemente reportados posterior a la vacunación fueron dolor local (91%), rash (0.8%), fiebre (1.5%), fatiga severa (25.6%), artralgias y mialgias (1-5%), linfadenopatías axilares (0.3%), cefalea (4.6%), contracciones uterinas (1.3%), y sangrado vaginal (0.3%). [39]

Actualmente, el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) recomienda vacunar contra el COVID-19 a todas las personas de 12 años o más, incluidas las mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que estén intentando quedar embarazadas. Por otra parte, el gobierno mexicano recomienda la aplicación de

cualquiera de las vacunas aprobadas en nuestro país (AstraZeneca, Cansino, Pfizer/BioNTech, Sinovac y Sputnik V). [40]

Debido al impacto e importancia de la vacunación durante el embarazo, es importante generar información con respecto a su eficacia y seguridad en los distintos grupos de poblaciones. Nuestro hospital cuenta con un perfil de características clínicas distintas en las pacientes embarazadas ingresadas, debido a tratarse de un centro de tercer nivel. Por lo anteriormente mencionado, el objetivo del presente estudio será evaluar la proporción de eventos adversos posterior a la vacunación contra COVID-19 en mujeres embarazadas ingresadas en nuestro hospital.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, el COVID-19 ha sustituido a otras patologías obstétricas para colocarse como la primera causa de muerte durante el embarazo y el puerperio. Agregado a esto, México es uno de los países con mayor tasa de mortalidad por COVID-19 a nivel mundial, lo cual está probablemente relacionado con acceso deficiente a servicios de salud por parte de la población y alta tasa de comorbilidades metabólicas como diabetes, hipertensión y obesidad. Mientras que la evidencia es contrastante con respecto a si la enfermedad por COVID-19 eleva el riesgo de desenlaces perinatales y obstétricos adversos, los datos crudos de mortalidad son muy específicos.

La emergencia de nuevas variantes de la enfermedad y la presencia de brotes persistentes de la enfermedad a nivel global indican que se deberán realizar esfuerzos sustanciales para promover la vacunación contra la enfermedad en todos los sectores de la población.

Por otra parte, hasta el momento no existe un tratamiento específico y curativo para la enfermedad por el virus SARS-CoV-2, de manera que las estrategias de vacunación corresponden a la principal herramienta para mitigar la transmisión del virus. Existe aún una significativa controversia y falta de información en la población general con respecto a la seguridad y eficacia de la vacunación contra COVID-19,

especialmente en mujeres embarazadas se ha evidenciado una actitud hacia la vacunación variable y en algunos casos con tendencia a la negatividad, debido a una percepción de que no existe certidumbre concreta con respecto a la seguridad de esta para ella y su bebé, además de otras razones.

JUSTIFICACION

Mientras que existe literatura suficiente que ha demostrado que la vacunación contra SARS-CoV-2 es tanto segura como eficaz para prevenir contagio y enfermedad grave por el virus, la información disponible en población latina es aún insuficiente; más aún, las características demográficas y clínicas de las pacientes embarazadas que acuden a nuestra institución son distintas a aquellas observadas en otros centros, en parte debido a que nuestro centro es un hospital de tercer nivel. Lo anteriormente mencionado tiene relevancia en el sentido de que las pacientes que son atendidas en este hospital presentan una mayor prevalencia de comorbilidades y mayor riesgo de complicaciones obstétricas o del puerperio, por lo tanto, sería relevante y estaría justificado evaluar la seguridad y eficacia de la vacunación contra SARS-CoV-2 en pacientes embarazadas de nuestra institución.

Por otra parte, generar información propia de nuestro centro será de utilidad para que en un futuro cercano se logre realizar una toma de decisiones óptimas con respecto a la vacunación contra SARS-CoV-2 en el embarazo. El conocimiento del proceso de los eventos secundarios experimentados tras la misma será de gran utilidad para lograr asesorar a las pacientes en el proceso de vacunación, y además promover la práctica de esta durante el embarazo, con el fin de disminuir desenlaces obstétricos adversos en la mujer y el producto.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la proporción de efectos secundarios posterior a la vacunación contra SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas?

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

Las mujeres embarazadas no presentan efectos secundarios serios posteriormente a la vacunación contra SARS-CoV-2 durante el embarazo.

Hipótesis nula

Las mujeres embarazadas presentan efectos secundarios serios posteriormente a la vacunación contra SARS-CoV-2 durante el embarazo.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Establecer la prevalencia de los efectos secundarios percibidos en pacientes embarazadas que acuden al Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la UANL después de vacunarse contra SARS-CoV-2.

Objetivos particulares

- Documentar la proporción de mujeres embarazadas que acuden al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y se encuentran vacunadas contra SARS-CoV-2.
- Documentar los diferentes tipos de vacunas que fueron utilizados en las mujeres embarazadas que han sido vacunadas y el lugar geográfico en donde se realizó.
- Comparar la evolución clínica en las pacientes embarazadas de acuerdo con los síntomas percibidos el día que se vacunaron contra SARS-CoV-2 vs una semana posterior a la misma.
- Analizar una posible diferencia entre los síntomas percibidos por las pacientes embarazadas después de haberse vacunado de acuerdo el tipo de vacuna contra SARS-CoV-2 que fue aplicada.

- Analizar una posible diferencia en los síntomas percibidos por las pacientes embarazadas que tienen enfermedades crónico-degenerativas después de haberse vacunado contra SARS-CoV-2 en comparación con aquellas sanas.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y descriptivo.

Sitio de reclutamiento

Piso de internamiento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” Universidad Autónoma de Nuevo León, localizado en Monterrey, México.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Mujeres embarazadas de al menos 18 años que acudan al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y que hayan sido vacunadas contra SARS-CoV-2 durante cualquier trimestre de su embarazo actual.

Criterios de exclusión

Pacientes que no den su autorización para participar en el estudio y pacientes que no cuenten con un expediente clínico completo.

Criterios de eliminación

Mujeres que no contesten adecuadamente la encuesta.

Metodología

Estrategia de reclutamiento

Se realizó un reclutamiento voluntario en donde se invitó a participar a todas las mujeres embarazadas que cumplan con los criterios de inclusión y se encuentren en el piso de internamiento de Ginecología y Obstetricia (3er piso). En caso de aceptar la invitación a participar, cualquiera de los miembros del equipo de

investigación procedió a aplicar un cuestionario diseñado para recolectar características clínicas y demográficas de la participante, así como información con respecto al tipo de vacuna contra SARS-CoV-2 aplicada, esquema de esta y percepción de aparición de efectos secundarios posterior a la vacunación. Posterior a finalizar la encuesta, se procedió a recolectar los datos generales del expediente clínico de la participante para la recopilación de variables clínicas de interés en el mismo.

Encuesta por aplicar

En la primera sección de la encuesta, se recopilaron variables demográficas (edad, peso, IMC, etc.), clínicas (presencia de comorbilidades), y gineco obstétricas (edad de menarquia, ritmo menstrual, fecha de última menstruación, semanas de gestación, número de consultas prenatales, etc). En la segunda sección se recopiló información con respecto a la vacuna aplicada, número de dosis, fecha de aplicación y semanas de gestación durante la fecha de aplicación de la primera dosis, y en caso de aplicar, la segunda. En la última sección se enlistó una serie de efectos secundarios y un apartado para escritura libre en donde se le pedirá a la participante escoger cualquiera de los que hayan percibido posterior a la vacunación contra SARS-CoV-2. **(Anexo 1)**

Variables de estudio

Nombre de la variable	Definición	Tipo de variable	Reportada como
Edad	Edad en años	Cuantitativa, discreta.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Peso	Peso en kilogramos	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Altura	Altura en metros	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
IMC	Índice de masa corporal	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Hipertensión	Presencia de Hipertensión Arterial	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Diabetes	Presencia de Diabetes Mellitus	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.

Enfermedades autoinmunes	Presencia de enfermedades autoinmunes	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Preeclampsia	Presencia de preeclampsia	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Eclampsia	Presencia de eclampsia	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Otras comorbilidades	Presencia de otras comorbilidades	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Medicamentos	Uso de medicamentos	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Número de cesáreas	Número de cesáreas	Cuantitativa, discreta.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Número de abortos	Número de abortos	Cuantitativa, discreta.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Número de nacidos vivos	Número de nacidos vivos	Cuantitativa, discreta.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Semanas de gestación	Semanas de gestación	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Control prenatal	Acudimiento a control prenatal durante el embarazo	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Número de consultas de control prenatal	Número de consultas de control prenatal	Cuantitativa, discreta.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Vacuna aplicada	Tipo de vacuna contra SARS-CoV-2 aplicada.	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Semanas de gestación a la aplicación	Semanas de gestación cuando se aplicó la vacuna contra SARS-CoV-2.	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.
Lugar de vacunación	Sitio geográfico en donde se aplicó la vacuna contra SARS-CoV-2.	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Efectos secundarios posterior a la vacunación	Presencia de efectos secundarios posterior a la vacunación contra SARS-CoV-2.	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.
Recomendación de vacunación contra SARS-CoV-2	Recomendación de la participante a favor de la vacunación contra SARS-CoV-2.	Cualitativa, nominal.	Frecuencia y porcentaje.

Cálculo de tamaño de muestra

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra utilizando la fórmula estimación de una proporción en una población infinita con el objetivo de determinar la prevalencia de efectos secundarios percibidos en pacientes embarazadas que acuden al Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la vacuna contra SARS-COV-2. Tomando en cuenta 20% de tasa de complicaciones en pacientes vacunadas según doi: 10.1056/NEJMoa2104983, con una precisión del 5%, un nivel de significancia a dos colas del 5%, y un poder de 97.5%; se requieren al menos de 246 sujetos de estudio. El cálculo se hizo con base en la literatura publicada. *Phillips et al. (2004)*

ESTIMACIÓN DE UNA PROPORCIÓN EN UNA POBLACIÓN INFINITA				
$N = \frac{(Z\alpha)^2 (p)(q)}{\delta^2}$				
		al cuadrado		
valor Z	1.96	3.8416		
valor p	0.20		n=	245.8624
valor q	0.80			
valor δ	0.05	0.0025		

Análisis estadístico:

Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS Statistics para Windows v. 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Se realizó un análisis descriptivo; las variables continuas se describen como medias y desviación estándar, medianas y rangos. Las características demográficas y clínicas se compararon entre las pacientes embarazadas que presentaron efectos secundarios vs las que no, utilizando la prueba X^2 . Para el cálculo de las diferencias entre las variables y para comparar datos, se usaron las pruebas de McNemar y anteriormente mencionada X^2 .

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se garantizó que este estudio tuviera apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. A su vez, conforme al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título 2º, Capítulo 1º, Artículo 17, Fracción I, el riesgo de este estudio es considerado como “sin riesgo”, ya que únicamente consistió en una aplicación de encuestas y verificación del expediente clínico.

Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, buenas prácticas clínicas y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes Principios de la “Declaración de Helsinki” donde el investigador garantiza que 1) Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar 2) El protocolo fue sometido a evaluación por el comité de ética e investigación, 3) El protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad, 4) Se guardó la confidencialidad de los participantes del estudio, 5) Se suspendió si se comprueba que los riesgos superan los posibles beneficios, lo cual en este caso no aplica, 6) La publicación de los resultados de esta investigación preservó la exactitud de los resultados obtenidos. Agregado a lo anterior, se respetaron los principios contenidos en el Código de Núremberg y el Informe Belmont.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por tratarse de un estudio observacional, descriptivo y sin riesgo en donde únicamente se aplicó un cuestionario, se solicitó la exención del consentimiento informado por escrito al comité de investigación. Sin embargo, el procedimiento de consentimiento informado se realizó de manera verbal con todos los participantes en donde se explicó el objetivo del estudio, los beneficios y riesgo de participar en el mismo y se aclaró que la decisión del potencial sujeto sobre su participación no influiría en la atención brindada de manera rutinaria en el hospital.

COMITÉ DE ÉTICA

El presente protocolo de investigación fue sometido al comité de ética e investigación de nuestra institución local para aprobación, el equipo de investigación se apegó a las sugerencias proporcionadas por el mismo.

CONFIDENCIALIDAD

Respetando la confidencialidad del participante, únicamente los miembros del equipo de investigación tuvieron acceso a la información recopilada y los resultados serán divulgados únicamente con una intención científica, sin utilizar datos personales de ningún participante.

FINANCIAMIENTO

El financiamiento del presente estudio fue realizado con recursos propios del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, de manera que no se solicitarán recursos de instituciones o empresas externas.

RESULTADOS

Características clínicas y demográficas

Se incluyó a un total de 246 participantes, la edad promedio fue de 26.21 (+/- 6.71) años con un IMC promedio de 30.84 (+/- 6.29). El 14.3% de las participantes vivían con hipertensión gestacional o crónica, mientras que el 30.1% desarrolló preeclampsia durante el embarazo. Por otra parte, 13% de las participantes desarrollaron diabetes gestacional y con respecto al uso de medicamentos 11.4% utilizaron metformina, 4.9% utilizaron insulina y 4.5% alfa-metil dopa en el caso de hipertensión. Otros fármacos utilizados con menor frecuencia fueron el salbutamol, montelukast y levetiracetam. El resto de las características demográficas se puede apreciar en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas	
Edad, años (media, DE)	26.21 (6.71)
Peso, kg (media, DE)	77.07 (16.75)
IMC (media, DE)	30.84 (6.29)
Hipertensión (n, %)	
HTA Gestacional	25 (10.2)
HTA Crónica	10 (4.1)
Diabetes mellitus (n, %)	13 (5.3)
Diabetes gestacional (n, %)	32 (13)
Enfermedades autoinmunes (n, %)	3 (1.2)
Preeclampsia (n, %)	74 (30.1)
Eclampsia (n, %)	5 (2.03)
Asma (n, %)	8 (3.3)
Medicamentos (n, %)	
Metformina	28 (11.4)
Insulina	12 (4.9)
Alfa-metil dopa	11 (4.5)
Otros	20 (8.2)
DE: desviación estándar; HTA: Hipertensión arterial	

Características gineco obstétricas y de vacunación

La edad promedio de la menarquia fue de 12.42 años, el 82.5% de las participantes reportaron tener un ritmo menstrual regular. Hasta un 47.1% reportó encontrarse en su tercera o más gesta. La tasa de abortos previos reportada fue del 21.6%. Pasando al uso de método de planificación familiar, resaltó que el 79.3% reportó no utilizar ninguno previo al embarazo. Un 96.3% reportó seguir control prenatal con un número de visitas promedio de 6.64.

Se documentó el uso de 4 marcas distintas de vacunas para prevención de COVID-19, la más común fue Astrazeneca en un 48.4% seguido de Pfizer y Moderna con un 26.8% y 24.4%, respectivamente. La tasa de aceptación de la vacuna fue adecuada, ya que el 96.3% de las participantes la recomendaron. (Tabla 2)

Tabla 2. Características gineco obstétrica y de vacunación	
Menarquia (media, DE)	12.42 (1.9)
Ritmo regular (n, %)	203 (82.5)
Gesta (n, %)	
1	65 (26.4)
2	65 (26.4)
3+	116 (47.1)
Partos (n, %)	

0	141 (57.3)
1	49 (19.9)
2	24 (9.8)
3+	32 (13)
Cesárea (n, %)	
0	156 (63.4)
1	52 (21.1)
2	26 (10.6)
3+	12 (4.9)
Abortos previos (n, %)	
53 (21.6)	
Método de planificación familiar (n, %)	
Inyección mensual	1 (0.4)
SPCB	11 (4.5)
DIU	27 (11)
Implante	9 (3.7)
Ninguno	195 (79.3)
Control Prenatal (n, %)	
237 (96.3)	
Número de Controles Prenatales (media, DE)	
6.64 (3.53)	
Vacuna (n, %)	
Astrazeneca	119 (48.4)
Pfizer	66 (26.8)
Moderna	60 (24.4)
Johnson and Johnson	1 (0.4)
SDG Primera dosis (media, DE)	
14.02 (5.54)	
SDG Segunda dosis (media, DE)	
18.67 (5.45)	
Recomienda vacuna (n, %)	
237 (96.3)	
DE: Desviación estándar	

Eventos adversos a la vacunación

Se monitorizó durante el periodo posterior a la vacunación y hasta el término del embarazo en búsqueda de efectos adversos (EA). Tras la primera dosis, los EA más comunes fueron la fiebre (37.8%), mialgias (22.8%) y dolor en el sitio de inyección (78.5%). Tras la segunda dosis, los más comunes fueron cefalea (28.5%), mialgias (44.5%) y dolor en el sitio de inyección (37.4%). En general, la tasa de EA fue menor en la segunda dosis a reserva de la cefalea (15.9% vs 28.5%) y mialgias (22.8% vs 44.5%). Únicamente se reportaron 5 embarazos pretérmino, 1 en el periodo posterior a la primera vacuna y 4 en el periodo posterior a la segunda vacuna. No se detectaron EA significativos como anomalías congénitas, talla baja o alta al nacer, aborto, muerte neonatal o bajo peso al nacer. (Tabla 3)

Tabla 3. Eventos adversos a vacunación			
	Primera dosis	Segunda dosis	Valor de p
Fiebre (n, %)	93 (37.8)	45 (18.3)	<.0001
Cefalea (n, %)	39 (15.9)	70 (28.5)	<.0001
Mareo (n, %)	14 (5.7)	4 (1.6)	.006
Fatiga severa (n, %)	31 (12.6)	27 (11.0)	.651
Escalofríos (n, %)	33 (13.4)	11 (4.5)	.001
Mialgias (n, %)	56 (22.8)	11 (4.5)	<.0001
Rash (n, %)	0 (0)	0 (0)	NA
Dolor articular (n, %)	26 (10.6)	6 (2.4)	<.0001
Dolor en sitio de inyección (n, %)	193 (78.5)	92 (37.4)	<.0001
Diarrea (n, %)	3 (1.2)	4 (1.6)	.999
Náuseas (n, %)	4 (1.6)	1 (0.4)	.375
Vómito (n, %)	11 (4.5)	1 (0.4)	.006
Dolor abdominal (n, %)	0 (0)	2 (0.8)	.500
Aborto (n, %)	0 (0)	0 (0)	NA
Sangrado vaginal (n, %)	0 (0)	0 (0)	NA
Embarazo pretérmino (n, %)	1 (0.4)	4 (1.6)	.375
Anomalías congénitas (n, %)	0 (0)	0 (0)	NA
Talla baja para la edad (n, %)	0 (0)	0 (0)	NA
Talla alta para la edad (n, %)	0 (0)	0 (0)	NA
Muerte neonatal (n, %)	0 (0)	0 (0)	NA
Bajo peso al nacer (n, %)	0 (0)	0 (0)	NA
Prueba estadística McNemar			

Eventos adversos por marca en primera dosis

Posterior a la primera dosis y al comparar la proporción de EA de acuerdo a la marca utilizada, únicamente se encontró una menor tasa de fiebre en participantes que se aplicaron la marca Moderna o Johnson & Johnson (p, .003). **(Tabla 4)**

Tabla 4. Eventos adversos por marca primera dosis				
	Astrazeneca (n= 119)	Pfizer (n= 66)	Moderna/J&J (n= 61)	Valor de p
Fiebre (n, %)	52 (43.7)	29 (43.9)	12 (19.7)	.003
Cefalea (n, %)	18 (15.1)	12 (18.2)	9 (14.8)	.831
Mareo (n, %)	6 (5)	4 (6.1)	4 (6.6)	.907
Fatiga severa (n, %)	17 (14.3)	7 (10.6)	7 (11.5)	.735
Escalofríos (n, %)	20 (16.8)	8 (12.1)	5 (8.2)	.259
Mialgias (n, %)	27 (22.7)	17 (25.8)	12 (19.7)	.716

Rash (n, %)	0	0	0	NA
Dolor articular (n, %)	12 (10.1)	8 (12.1)	6 (9.8)	.890
Dolor en sitio de inyección (n, %)	95 (79.8)	51 (77.3)	47 (77)	.878
Diarrea (n, %)	2 (1.7)	1 (1.5)	0 (0)	.603
Náuseas (n, %)	1 (0.8)	2 (3)	1 (1.6)	.529
Vómito (n, %)	5 (4.2)	3 (4.5)	3 (4.9)	.976
Dolor abdominal (n, %)	0	0	0	NA
Aborto (n, %)	0	0	0	NA
Sangrado vaginal (n, %)	0	0	0	NA
Embarazo pretérmino (n, %)	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)	.218
Anomalías congénitas (n, %)	0	0	0	NA
Talla baja para la edad (n, %)	0	0	0	NA
Talla alta para la edad (n, %)	0	0	0	NA
Muerte neonatal (n, %)	0	0	0	NA
Bajo peso al nacer (n, %)	0	0	0	NA
Prueba estadística Chi cuadrada				

Posterior a la segunda dosis y al comparar por marcas utilizadas, se encontró que la proporción de dolor en sitio de inyección fue mayor en participantes que se aplicaron la marca Moderna y Johnson & Johnson (p, .030).

Tabla 5. Eventos adversos por marca segunda dosis				
	Astrazeneca (n= 119)	Pfizer (n= 66)	Moderna/J&J (n= 61)	Valor de p
Fiebre (n, %)	23 (19.3)	10 (15.2)	12 (20)	.728
Cefalea (n, %)	41 (35)	16 (24.2)	13 (21.3)	.102
Mareo (n, %)	1 (0.8)	3 (4.5)	0 (0)	.083
Fatiga severa (n, %)	15 (12.6)	6 (9.1)	6 (9.8)	.725
Escalofríos (n, %)	5 (4.2)	2 (3)	4 (6.6)	.618
Mialgias (n, %)	5 (4.2)	4 (6.1)	2 (3.3)	.736
Rash (n, %)	0	0	0	NA
Dolor articular (n, %)	2 (1.7)	2 (3)	2 (3.3)	.754
Dolor en sitio de inyección (n, %)	42 (35.3)	19 (28.8)	31 (50.8)	.030
Diarrea (n, %)	2 (1.7)	2 (3)	0 (0)	.402
Náuseas (n, %)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	.254
Vómito (n, %)	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	.254
Dolor abdominal (n, %)	0	0	0	NA
Aborto (n, %)	0	0	0	NA

Sangrado vaginal (n, %)	0	0	0	NA
Embarazo pretérmino (n, %)				
Anomalías congénitas (n, %)	0	0	0	NA
Talla baja para la edad (n, %)	0	0	0	NA
Talla alta para la edad (n, %)	0	0	0	NA
Muerte neonatal (n, %)	0	0	0	NA
Bajo peso al nacer (n, %)	0	0	0	NA
Prueba estadística Chi cuadrada				

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la tolerancia y la tasa de efectos adversos (EA) en mujeres embarazadas que se vacunaron contra COVID-19. Determinamos que el EA más común tras la primera dosis fue la fiebre, seguida de mialgias y dolor en el sitio de inyección. Sin embargo, posterior a la segunda dosis, se observó un cambio en el patrón de EA, donde la fiebre fue reemplazada por la cefalea como uno de los síntomas más reportados. Cabe resaltar que, aunque la proporción de EA fue bastante común, estos fueron en su mayoría de severidad leve y no influyeron de forma adversa en el curso del embarazo. Lo anterior se ve reflejado en la nula incidencia de eventos más graves como el aborto, sangrado transvaginal, anomalías congénitas, talla baja o alta para la edad gestacional, muerte neonatal o bajo peso al nacer.

Se reportaron cinco eventos de embarazo pretérmino: uno en el periodo posterior a la primera vacuna y cuatro después de la segunda dosis. Sin embargo, no es posible determinar si existe una asociación directa y aún menos una causalidad entre la vacunación y este evento, ya que podría explicarse por la incidencia normal de embarazos pretérmino. Es importante resaltar nuevamente que la mayoría de los EA disminuyeron en frecuencia y severidad tras la segunda dosis de la vacuna. En cuanto a la incidencia de EA de acuerdo con la marca de la vacuna utilizada, no se encontraron diferencias significativas. Únicamente se destacó una menor proporción de fiebre posterior a la primera dosis de la vacuna de Moderna y una

mayor proporción de dolor en el sitio de inyección posterior a la segunda dosis de esta misma vacuna en comparación con otras marcas.

Según diversos reportes, el estado de embarazo podría estar asociado a una mayor probabilidad de desarrollar cuadros severos de COVID-19. Un metaanálisis de 92 estudios demostró un riesgo incrementado de ingreso a cuidados intensivos (OR 2.13) y ventilación invasiva (OR 2.59) en mujeres embarazadas, sin un aumento significativo de la mortalidad general. [41] La literatura actual ha demostrado consistentemente la seguridad de la vacunación contra COVID-19 en población embarazada y su impacto positivo en la reducción del riesgo de desenlaces adversos asociados a la enfermedad. Actualmente, las marcas de vacunas con más información sobre su uso en mujeres embarazadas son Pfizer, Moderna, Johnson & Johnson y AstraZeneca, con una eficacia aproximada en población no embarazada del 95.0%, 94.1%, 72% y 70.4%, respectivamente. [42,43]

A pesar de las fuertes recomendaciones para la vacunación universal en población embarazada, persisten preocupaciones sobre el bienestar fetal y la desinformación, lo que contribuye a que aún existan mujeres que rechacen la vacunación. Por ejemplo, en un estudio de cohorte realizado por Blakeway et al. en 1328 mujeres embarazadas, se encontró que tan solo el 28.5% eran elegibles para recibir la vacuna. [44]

En cuanto a la incidencia de EA posterior a la vacunación, en su mayoría fueron leves y no se reportaron desenlaces adversos severos. Se documentaron cinco casos de embarazos pretérmino en nuestro estudio; sin embargo, como se hipotetizó previamente, esta podría ser la incidencia normal de embarazos pretérmino, y de acuerdo con la literatura existente, la vacunación contra COVID-19 no se asocia a un aumento en el riesgo de este evento (HR 0.98, 95% IC 0.91 – 1.05). En el resto de los desenlaces, la literatura no ha reportado una asociación significativa con el embarazo pretérmino, tamaño pequeño para la edad gestacional, muerte neonatal o ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatal, hallazgos que se replicaron en nuestro estudio. [45,46]

La principal fortaleza de nuestro estudio radica en el seguimiento completo del 100% de las participantes. Por otra parte, las principales limitantes incluyen el hecho de

ser un estudio realizado en una sola institución, su naturaleza observacional y un tamaño de muestra relativamente pequeño comparado con estudios epidemiológicos más amplios. Aun así, nuestros resultados refuerzan la evidencia ya existente que demuestra una adecuada tolerabilidad y baja incidencia de EA graves asociados a la vacunación contra COVID-19, todo mientras ejerce un efecto protector tanto contra el contagio como contra formas moderadas y severas de la enfermedad. Nuestros resultados servirán como una estadística comprobatoria de la seguridad de la vacunación en mujeres embarazadas de nuestro centro, lo cual contribuirá a una mejor cobertura en la prevención de futuros brotes de COVID-19.

CONCLUSION

Como conclusión, en este estudio se evaluó la tasa de EA asociados a vacunación contra COVID-19 en mujeres embarazadas. Se concluyó que la vacunación fue en su gran mayoría recomendada por las participantes y la incidencia de EA menores fue similar a la reportada en población general con una incidencia nula de EA severos, por lo que se infiere a través de los resultados que la vacunación contra COVID-19 es una intervención segura en población embarazada de nuestra institución. Los resultados de este estudio ayudarán a promover campañas de vacunación futuras en nuestra población ante próximos brotes de COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

- [1] H. Beyrampour-Basmenj, M. Milani, A. Ebrahimi-Kalan, Z. Ben Taleb, K.D. Ward, G. Dargahi Abbasabad, Z. Aliyari-serej, M. Ebrahimi Kalan, An Overview of the Epidemiologic, Diagnostic and Treatment Approaches of COVID-19: What do We Know?, *Public Health Rev.* 42 (2021) 1–17. <https://doi.org/10.3389/phrs.2021.1604061>.
- [2] M.F. ur Rehman, C. Fariha, A. Anwar, N. Shahzad, M. Ahmad, S. Mukhtar, M. Farhan Ul Haque, Novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A recent mini review, *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 19 (2021) 612–623. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.12.033>.
- [3] Worldometer, Coronavirus Cases - Mexico - Worldometer, (n.d.). <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/mexico/> (accessed September 1, 2021).
- [4] C. Li, Q. He, H. Qian, J. Liu, Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review), *Exp. Ther. Med.* 22 (2021) 1–10. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10444>.
- [5] A. Krishnan, J.P. Hamilton, S.A. Alqahtani, T.A. Woreta, COVID-19: An overview and a clinical update, *World J. Clin. Cases.* 9 (2021) 8–23. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i1.8>.
- [6] M.C. Oakes, A.S. Kernberg, E.B. Carter, M.E. Foeller, A. Palanisamy, N. Raghuraman, J.C. Kelly, Pregnancy as a risk factor for severe coronavirus disease 2019 using standardized clinical criteria, *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 3 (2021) 100319. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100319>.
- [7] V. Izda, M.A. Jeffries, A.H. Sawalha, COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates Vladislav coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information, *Clin. Immunol.* 222 (2021) 1–12.
- [8] The RECOVERY Collaborative Group, Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19, *N. Engl. J. Med.* 384 (2021) 693–704. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>.
- [9] Secretaria de Salud, 324. En México, 55% de la población adulta ha recibido al menos una dosis contra COVID-19, *Gob. Mex.* (n.d.).
- [10] A. Bhattacharjee, M. Saha, A. Halder, A. Debnath, O. Mukherjee, Therapeutics and Vaccines: Strengthening Our Fight Against the Global Pandemic COVID-19, *Curr. Microbiol.* 78 (2021) 435–448. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02310-x>.
- [11] G. Forni, A. Mantovani, G. Forni, A. Mantovani, L. Moretta, R. Rappuoli, G. Rezza, A. Bagnasco, G. Barsacchi, G. Bussolati, M. Cacciari, P. Cappuccinelli, E. Cheli, R. Guarini, M.L. Bacci, M. Mancini, C. Marcuzzo, M.C. Morrone, G. Parisi, G. Pasquino, C. Patrono, A.Q. Curzio, G. Remuzzi, A. Roncaglia, S. Schiaffino, P. Vineis, COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead, *Cell Death Differ.* 28 (2021) 626–639. <https://doi.org/10.1038/s41418->

020-00720-9.

- [12] S.H. Hodgson, K. Mansatta, G. Mallett, V. Harris, K.R.W. Emary, A.J. Pollard, What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2, *Lancet Infect. Dis.* 21 (2021) e26–e35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8).
- [13] E.A.N. Wastnedge, R.M. Reynolds, S.R. van Boeckel, S.J. Stock, F.C. Denison, J.A. Maybin, H.O.D. Critchley, Pregnancy and COVID-19, *Physiol. Rev.* 101 (2021) 303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>.
- [14] V. Vardhelli, A. Pandita, A. Pillai, S.K. Badatya, Perinatal COVID-19: review of current evidence and practical approach towards prevention and management, *Eur. J. Pediatr.* 180 (2021) 1009–1031. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03866-3>.
- [15] A. Abbas-Hanif, H. Rezai, S.F. Ahmed, A. Ahmed, The impact of COVID-19 on pregnancy and therapeutic drug development, *Br. J. Pharmacol.* (2021) 0–2. <https://doi.org/10.1111/bph.15582>.
- [16] M. Elsaddig, A. Khalil, Effects of the COVID pandemic on pregnancy outcomes, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 73 (2021) 125–136. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.03.004>.
- [17] M.N. Boushra, A. Koyfman, B. Long, Covid-19 in Pregnancy and puerperium: A review for emergency physician, *Am. J. Emerg. Med.* 40 (2020) 193–198.
- [18] L. Vergara-Merino, N. Meza, C. Couve-Pérez, C. Carrasco, L. Ortiz-Muñoz, E. Madrid, S. Bohorquez-Blanco, J. Pérez-Bracchiglione, Maternal and perinatal outcomes related to COVID-19 and pregnancy: An overview of systematic reviews, 2021. <https://doi.org/10.1111/aogs.14118>.
- [19] M. Norman, L. Navér, J. Söderling, M. Ahlberg, H. Hervius Askling, B. Aronsson, E. Byström, J. Jonsson, V. Sengpiel, J.F. Ludvigsson, S. Håkansson, O. Stephansson, Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy with Neonatal Outcomes, *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 325 (2021) 2076–2086. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5775>.
- [20] J. Yuan, H. Qian, S. Cao, B. Dong, X. Yan, S. Luo, M. Zhou, S. Zhou, B. Ning, L. Zhao, Is there possibility of vertical transmission of COVID-19: A systematic review, *Transl. Pediatr.* 10 (2021) 423–434. <https://doi.org/10.21037/TP-20-144>.
- [21] M. Saadaoui, M. Kumar, S. Al Khodor, Covid-19 infection during pregnancy: Risk of vertical transmission, fetal, and neonatal outcomes, *J. Pers. Med.* 11 (2021). <https://doi.org/10.3390/jpm11060483>.
- [22] M.H. Moniz, R.H. Beigi, Vaccination during pregnancy, *Obstet. Gynecol. Surv.* 71 (2016) 178–186. <https://doi.org/10.1097/OGX.000000000000283>.
- [23] C.Y.S. Yuen, M. Tarrant, A comprehensive review of influenza and influenza vaccination during pregnancy, *J. Perinat. Neonatal Nurs.* 28 (2014) 261–270. <https://doi.org/10.1097/JPN.000000000000068>.

- [24] K.B. Fortner, C. Nieuwoudt, C.F. Reeder, G.K. Swamy, *Infections in Pregnancy and the Role of Vaccines*, *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 45 (2018) 369–388. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.006>.
- [25] S.A. Rasmussen, A.K. Watson, E.D. Kennedy, K.R. Broder, D.J. Jamieson, *Vaccines and pregnancy: Past, present, and future*, *Semin. Fetal Neonatal Med.* 19 (2014) 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.11.014>.
- [26] Instituto mexicano del seguro social direccion de prestaciones medicas, *Guía de Referencia Rápida Vacunación en la Embarazada Guía de Práctica Clínica GPC, Catálogo Maest. Guías Práctica Clínica IMSS-580-12.* 3 (2015) 6. <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/580GRR.pdf>.
- [27] S. Goncu Ayhan, D. Oluklu, A. Atalay, D. Menekse Beser, A. Tanacan, O. Moraloglu Tekin, D. Sahin, *COVID-19 vaccine acceptance in pregnant women*, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 154 (2021) 291–296. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13713>.
- [28] E. Jaffe, A.D. Lyerly, I.T. Goldfarb, *Pregnant women’s perceptions of risks and benefits when considering participation in vaccine trials*, *Vaccine.* 38 (2020) 6922–6929. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.059>.
- [29] D. Sutton, M. D’Alton, Y. Zhang, K. Kahe, A. Cepin, D. Goffman, A. Staniczenko, H. Yates, A. Burgansky, J. Coletta, Z. Williams, C. Gyamfi-Bannerman, *COVID-19 vaccine acceptance among pregnant, breastfeeding, and nonpregnant reproductive-aged women*, *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 3 (2021) 100403. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100403>.
- [30] S. Stuckelberger, G. Favre, M. Ceulemans, H. Nordeng, E. Gerbier, V. Lambelet, M. Stojanov, U. Winterfeld, D. Baud, A. Panchaud, L. Pomar, *Sars-cov-2 vaccine willingness among pregnant and breastfeeding women during the first pandemic wave: A cross-sectional study in Switzerland*, *Viruses.* 13 (2021) 1–13. <https://doi.org/10.3390/v13071199>.
- [31] S.L. Klein, P.S. Creisher, I. Burd, *COVID-19 vaccine testing in pregnant females is necessary*, *J. Clin. Invest.* 131 (2021) 2019–2022. <https://doi.org/10.1172/JCI147553>.
- [32] P.T. Heath, K. Le Doare, A. Khalil, *Inclusion of pregnant women in COVID-19 vaccine development*, *Lancet Infect. Dis.* 20 (2020) 1007–1008. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30638-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30638-1).
- [33] K.J. Gray, E.A. Bordt, C. Atyeo, E. Deriso, B. Akinwunmi, N. Young, A.M. Baez, L.L. Shook, D. Cvrk, K. James, R. De Guzman, S. Brigida, K. Diouf, I. Goldfarb, L.M. Bebell, L.M. Yonker, A. Fasano, S.A. Rabi, M.A. Elovitz, G. Alter, A.G. Edlow, *Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study*, *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2021) 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023>.
- [34] M. Prabhu, E.A. Murphy, A.C. Sukhu, J. Yee, S. Singh, D. Eng, Z. Zhao, L.E. Riley, Y.J. Yang, *Antibody Response to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Messenger RNA Vaccination in Pregnant Women and Transplacental Passage Into Cord Blood*, *Obstet. Gynecol.* 138 (2021) 278–280.

<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004438>.

- [35] I. Cassaniti, E. Percivalle, P. Zelini, K. Ngaradoumbe Nanhorngue, A. Parolo, V. Bernardi, G. Jorizzo, P. Santer, F. Perotti, A. Spinillo, D. Lilleri, F. Baldanti, Both SARS-CoV-2 infection and vaccination in pregnancy elicited neutralizing antibodies in pregnant women and newborns, *Clin. Microbiol. Infect.* (2021) 2020–2022. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.08.004>.
- [36] R.N. Theiler, M. Wick, R. Mehta, A.L. Weaver, A. Virk, M. Swift, Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy, *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* (2021) 100467. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100467>.
- [37] E. Brillo, V. Tosto, S. Gerli, E. Buonomo, COVID-19 vaccination in pregnancy and postpartum, *J. Matern. Neonatal Med.* 0 (2021) 1–20. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1920916>.
- [38] I. Goldshtein, D. Nevo, D.M. Steinberg, R.S. Rotem, M. Gorfine, G. Chodick, Y. Segal, Association between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women, *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 326 (2021) 728–735. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11035>.
- [39] S. Bookstein Peretz, N. Regev, L. Novick, M. Nachshol, E. Goffer, A. Ben-David, K. Asraf, R. Doolman, E. Gal Levin, G. Regev Yochay, Y. Yinon, Short-term outcome of pregnant women vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* (2021). <https://doi.org/10.1002/uog.23729>.
- [40] Secretaria de Salud, Vacuna COVID-19 y embarazo, Gob. Mex. (2021).
- [41] Male V. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Rev Immunol.* May 1;22(5):277–82 (2022).
- [42] Badell ML, Dude CM, Rasmussen SA, Jamieson DJ. Covid-19 vaccination in pregnancy. *The BMJ.* BMJ Publishing Group; (2022).
- [43] A Facciola, C Micali, G Visalli, E Venanzi Rullo, Y Russotto, P Laganà, et al. COVID-19 and pregnancy: clinical outcomes and scientific evidence about vaccination. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*;26(7):2610–26 (2022).
- [44] Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, Heath PT, Ladhani SN, Le Doare K, et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 1;226(2):236.e1-236.e14 (2022).
- [45] Magnus MC, Örtqvist AK, Dahlqvist E, Ljung R, Skår F, Oakley L, et al. Association of SARS-CoV-2 Vaccination during Pregnancy with Pregnancy Outcomes. *JAMA.* Apr 19;327(15):1469–77 (2022).
- [46] Safadi MAP, Spinardi J, Swerdlow D, Srivastava A. COVID-19 disease and vaccination in pregnant and lactating women. Vol. 88, *American Journal of Reproductive Immunology.* John Wiley and Sons Inc; (2022).

ANEXOS

ENCUESTA

CARTA DEL COMITE DE ETICA

RESUMEN AUTOBIBLIOGRÁFICO

Dra. Eglá Evelyn Barrera Landa

Candidato al grado de MEDICO ESPECIALISTA en Ginecología y Obstetricia

TESIS: “PREVALENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS EN PACIENTES EMBARAZADAS QUE SE VACUNARON CONTRA SARS-COV-2”

Area de estudio: Ginecología y Obstetricia

Biografía

Lugar y fecha de nacimiento: Miguel Aleman, Tamaulipas, México. 30 de Marzo de 1995.

Mis padres, el Sr. Genaro Ervey Barrera Garcia (+) y Sra. Eglá Esmeralda Landa Gomez (+).

Educación superior: Licenciatura en Médico Cirujano y Partero por la Universidad autónoma de Nnuevo León.

Postgrado programa de especialización de Ginecología y Obstetricia por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Año 4/4.