

## COVID-19 y uso de vacunación de emergencia en el embarazo

### COVID-19 and Use of Emergency Vaccination in Pregnancy

Jorge Antonio Aguilar Estrada<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8733-123X>

Camilo Andrés Anaya Herazo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0577-5548>

Maiteé Trujillo Ricaño<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5024-7480>

Elizabeth Navarro Marín<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3795-5287>

Melba Sosa Leyva<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0281-8925>

<sup>1</sup>Hospital Ginecobstétrico Ramón González Coro. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [coro.docencia@infomed.sld.cu](mailto:coro.docencia@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La COVID-19 es una infección respiratoria de origen viral que se diagnosticó por primera vez a finales del año 2019 en China. En Cuba las embarazadas formaron parte del grupo poblacional con mayor morbilidad.

**Objetivo:** Exponer información actualizada sobre la COVID-19 y su relación con el uso de la vacunación de emergencia en el embarazo.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda en SciELO, PubMed, Medline y DynaMed, con los términos SARS-CoV-2, COVID-19, vacunas y embarazo. Se recuperaron 123 documentos, de ellos se desecharon 36 por no coincidir con la temática de la revisión. De los 87 restantes 19 no fueron útiles porque no se obtuvo acceso al texto íntegro y 23 no se consideraron confiables debido a la metodología empleada. De los 45 restantes se seleccionaron 35.

**Conclusiones:** Los cambios fisiológicos del embarazo hacen que la gestante afectada por la COVID-19 tenga mayor riesgo para los estados graves o críticos de la enfermedad, lo que puede dar lugar a una elevada letalidad. El estudio Espirta diseñado por el Centro Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana

forma parte de la estrategia de vigilancia y evaluará la inmunogenicidad alcanzada por las gestantes y sus recién nacidos.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; COVID-19; vacunas y embarazo; morbilidad materna.

## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 is a respiratory infection of viral origin that was diagnosed for the first time at the end of 2019 in China. In Cuba, pregnant women were part of the population group with the highest morbidity.

**Objective:** To present updated information on COVID-19 and the relationship with the use of emergency vaccination during pregnancy.

**Methods:** A search was performed in SciELO, PubMed, Medline, and DynaMed, using the terms SARS-CoV-2, COVID-19, vaccines, and pregnancy. One hundred twenty three documents were retrieved, 36 of them were castoff because they did not correspond with the theme of this review. Out of the remaining 87, 19 were not useful because the full text was not accessible and 23 were not considered reliable due to the methodology used. We selected 35 out of the remaining.

**Conclusions:** The physiological changes of pregnancy put the pregnant woman affected by COVID-19 at greater risk for severe or critical stages of the disease, which can lead to a high lethality. Espirita study designed by the Genetic Engineering and Biotechnology Center of Havana is part of the surveillance strategy and it will evaluate the immunogenicity achieved by pregnant women and their newborns.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; vaccines and pregnancy; maternal morbidity.

Recibido: 20/11/2022

Aceptado: 07/12/2022

## Introducción

La COVID-19 es una infección respiratoria nueva, de origen viral, que se diagnosticó por primera vez a finales del 2019 en China, en la provincia de Hubei, en la ciudad de Wuhan.<sup>(1,2,3,4,5,6,7)</sup> Afectó masivamente a la población y ocasionó en breve tiempo una epidemia que se fue de control y se esparció rápidamente al resto del mundo, lo que ocasionó una pandemia.

El 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró como situación de emergencia internacional. En Cuba, el primer caso de COVID-19 se reportó el 11 de marzo del 2020.<sup>(2)</sup> En ese momento en el resto del mundo había 125 048 casos confirmados, 6729 nuevos casos ese día y 4613 fallecidos (321 nuevos); de ellos en China, 80 981 casos confirmados y 3173 fallecidos. En el resto del mundo 44 067 confirmados (6703 al día) y se acumularon 1440 muertes (310 nuevas), lo que abarcaba 118 países, territorios o áreas.<sup>(1,2,3,4,5)</sup>

Poco se conoce aún de esta nueva entidad, aunque el agente etiológico y la vía de transmisión fueron descubiertas tempranamente por los científicos chinos. En la actualidad se conoce bien la estructura del genoma del SARS-CoV-2 (agente etiológico), casi idéntico a la SARS-CoV2 excepto por algunos genes de proteínas adicionales y ACE2 el receptor para su penetración a las células.<sup>(8)</sup>

A esta nueva enfermedad denominada COVID-19 se dedica esta revisión bibliográfica, específicamente a las características generales del virus SARS-CoV-2, su fisiopatología, relación y efectos sobre el embarazo y el uso de la vacunación con Abdala como agente inmunogénico durante el embarazo y su mecanismo de acción; así como el diseño del estudio Espirita como estrategia de farmacovigilancia.

El objetivo fue realizar una revisión actualizada de la enfermedad y su relación con el uso de la vacunación de emergencia en Cuba.

## Métodos

Se realizó una búsqueda en SciELO, PubMed, Medline y DynaMed, con los términos SARS-CoV-2, COVID-19, vacunas y embarazo. Se obtuvieron 123 resultados, de ellos se desearon 36 por no coincidir con la temática de la

revisión. De los 87 restantes 19 no fueron útiles porque no se obtuvo acceso al artículo completo y 23 de ellos no se consideraron confiables debido a la metodología empleada. De los 45 restantes solo se utilizaron 35.

## Análisis y síntesis de la información

### Características generales de los coronavirus

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* dentro de la familia *Coronaviridae* (orden Nidovirales) Esta subfamilia comprende cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* de acuerdo con su estructura genética. Los dos primeros infectan solo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. Hasta la aparición del SARS-CoV-2, se habían descrito seis coronavirus en seres humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) que son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, pero que pueden causar cuadros más graves en niños y ancianos sobre todo en la estación de invierno.

El SARS-CoV y MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son responsables de infecciones respiratorias graves de corte epidémico con gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad. El coronavirus SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en humanos.<sup>(9)</sup>

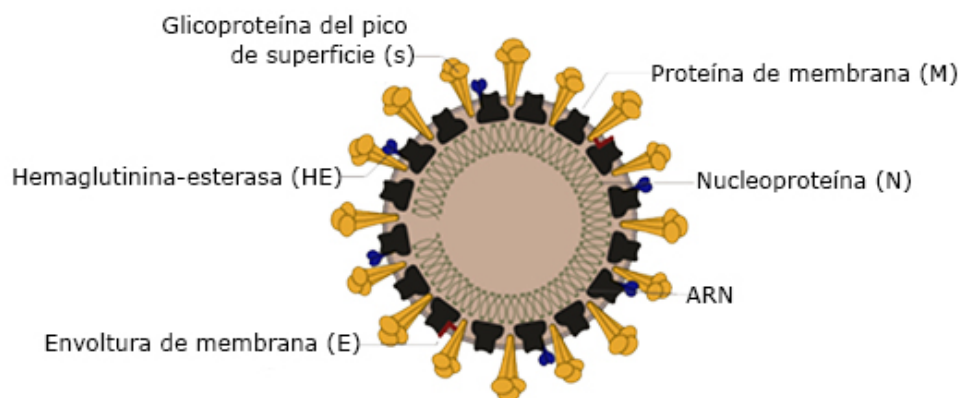
Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos, de 100-160 nm de diámetro, con cubierta y contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva entre 26 y 32 kb (kilobases) de longitud.

El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (*envelope*), la proteína M (*membrane*) y la proteína N (*nucleocapsid*). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras cuatro proteínas están asociadas a la cubierta viral.

La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la cubierta viral. Esta proteína contiene el dominio de unión al receptor celular

y, por tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus y, además, tiene la actividad de fusión de las membranas viral y celular y de esta manera permite liberar su genoma en el interior de la célula que va a infectar.<sup>(9)</sup>

Estas cuatro proteínas estructurales forman la envoltura del coronavirus. Protegen a la molécula del ácido ribonucleico (ARN), el verdadero tesoro que el virus ha de proteger para su perpetuación, ya que las mismas ayudan al ensamblaje y liberación de las nuevas partículas virales formadas (fig. 1).



Fuente: Ali, R, et al. SARS-CoV-2, Infez. Med. 2020;2:174-84.

**Fig. 1** - Estructura del SARS-CoV-2.

Las proteínas S (*spike*) forman las espigas o espinas que sobresalen de la estructura esferoide del virus. Se organizan en grupos de tres. Bajo la ampliación del microscopio electrónico se muestran como espigas, dando al virus su apariencia característica, de ahí la denominación de coronavirus que se le da a esta familia.

Las proteínas S se engarzan a la enzima humana «angiotensina-convertasa-2», muy abundante en las células epiteliales de los bronquios y bronquiolos del tracto respiratorio inferior. Destruyen el tejido pulmonar más profundo, siendo responsables de graves procesos neumónicos.<sup>(10)</sup>

El gen vírico que codifica la proteína S tiene una pequeña mutación en la secuencia de nucleótidos que puede haber sido responsable de la gran infectividad en los humanos.<sup>(10)</sup>

Esta proteína ha sido blanco de atención en el diseño y desarrollo de vacunas con anticuerpos específicos contra estas proteínas S de la envoltura del virus, que constituyen antígenos de gran interés.

## Fisiopatología

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón. La función de la ACE-2 es la transformación de la angiotensina I en angiotensina 1-9 y de la angiotensina II en angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibróticos, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis. Son todos efectos que reducen la tensión arterial, en contraposición a la acción de la angiotensina II. La ACE-2 se ha relacionado con la protección ante la hipertensión arterial, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares.<sup>(10)</sup> En modelos animales, se ha visto que la ausencia de ACE-2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la sobreexpresión del ACE-2 actúa como agente protector frente a este.<sup>(11)</sup>

Por el contrario, la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), que transforma la angiotensina I en angiotensina II, favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de angiotensina II muy elevados. El nivel de angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar relacionado con la inhibición de la ACE-2 por parte del virus.<sup>(12,13)</sup>

Se puede resumir que:

- El virus ingresa a una célula vulnerable: el germen entra al cuerpo a través de la nariz, la boca o los ojos y, después, se aferra a las células en las vías aéreas que producen una proteína llamada ACE-2.
- El secuestro de la célula se produce una vez que el virus penetra dentro de ella y replica su material genético mediante el mecanismo celular humano, que una vez infectado se pone al servicio completo del patógeno.
- Se propaga la infección cuando el material genético del virus ya se ha multiplicado. La célula humana también produce las proteínas que

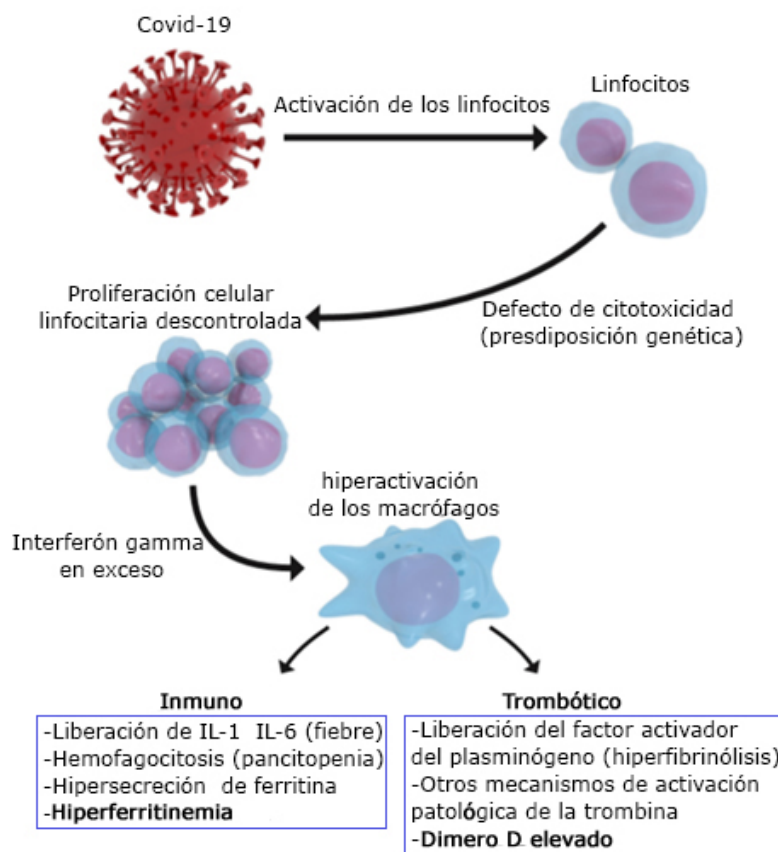
complementarán la estructura vírica, hasta completar la formación de los nuevos virus.

- La respuesta inmunitaria se produce debido a que la mayoría de las infecciones de COVID-19 causan fiebre porque el sistema inmunitario lucha para deshacerse del virus.

Por otro lado, la infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmune innato y genera una respuesta excesiva que podría estar relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica. Los pulmones se obstruyen con fluido y células moribundas, lo que dificulta la respiración. Un pequeño porcentaje de infecciones puede llevar al síndrome de dificultad respiratoria aguda y posiblemente a la muerte. Las observaciones clínicas apuntan a que, cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, como sucede en personas adultas mayores con un sistema inmune debilitado, o en gestantes, el virus se propaga de forma más eficaz y produce daño tisular pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas pro inflamatorias conocida como tormenta de citoquinas.<sup>(14,15,16)</sup>

La activación excesiva del sistema inmune innato que causa la tormenta de citoquinas ocasiona daño del sistema microvascular y activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis. La coagulación intravascular diseminada (CID) conduce a trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen a la situación de fallo multiorgánico.<sup>(17)</sup>

Se ha observado que los niveles de antitrombina son menores en casos de COVID-19 y los niveles de dímero D y fibrinógeno son mayores que en la población general. Además, la progresión de la gravedad de la enfermedad va ligada a un aumento gradual del dímero D. Estos hallazgos apoyan la teoría del desarrollo de una coagulopatía de consumo en infecciones por SARS-CoV-2 y cuando estas ocurren empeoran el pronóstico<sup>(18)</sup> (fig. 2).



Fuente: Gauna ME, Bernava JL. Cor Salud. 2020;12(1):60-3.

**Fig. 2** - Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la respuesta inmune trombótica asociada a COVID-19 (RITAC).

## COVID-19 y embarazo

En los inicios de la pandemia no se consideró que las embarazadas tuvieran mayor vulnerabilidad que el resto de la población ante la infección por SARS-CoV-2,<sup>(19)</sup> de hecho, las mujeres embarazadas habían sido excluidas de los ensayos clínicos de la vacuna, así como de las campañas de inmunización por falta de información.<sup>(20)</sup>

En un comunicado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de enero de 2021 se afirmaba que, “aunque este colectivo tiene mayor riesgo de sufrir una infección grave de COVID-19 que las mujeres no embarazadas y que parece existir una relación entre la enfermedad y el riesgo de que se produzca un parto prematuro”, debido a la falta de datos la OMS no recomienda la vacunación de las mujeres embarazadas. Sin embargo, también se afirmaba que “no se tenía



ninguna razón específica para creer que habría riesgos específicos que superarían los beneficios de la vacunación para las mujeres embarazadas”.

Hoy día, el criterio de vacunación a embarazadas es bien diferente ya que se ha comprobado que ellas tienen un riesgo incrementado de tener complicaciones y desarrollar formas graves de la enfermedad, tienen cinco veces más riesgo de ingresar en unidades de cuidados intensivos (UCI) que las mujeres de su misma edad que no están embarazadas, así como 22 veces más riesgo de morir. Incluso en casos asintomáticos se ha observado que el riesgo de presentarse preeclampsia se incrementa hasta un 63 %.<sup>(21,22)</sup> Esos fueron motivos suficientes para incluir a las gestantes en una campaña de vacunación segura y efectiva.

Por otro lado, hubo igualmente escepticismo con los posibles beneficios para el neonato con la vacunación de sus madres durante la gravidez. En cambio, hoy se reconoce que la vacunación durante la gestación podría tener un efecto protector para el recién nacido.<sup>(23)</sup>

El organismo de la mujer experimenta una serie de cambios fisiológicos, a todos niveles, que tienen la finalidad de adaptarse y dar respuesta a la gran demanda que representan las 40 semanas de gestación que durará la formación un nuevo ser humano en su interior. Dichos cambios ocurren de manera gradual, pero continua, a lo largo de todo el embarazo y van desde cambios cardiovasculares, digestivos, pulmonares, hematológicos y endocrinos, los cuales al final también terminan por revertirse de manera paulatina durante el puerperio. Estos cambios hacen que la mujer embarazada afectada por la COVID-19 tenga mayor riesgo para los estados graves o críticos de la enfermedad. *Martínez-Portilla* y otros, reportaron en su investigación, que las gestantes tienen tres veces más posibilidades de requerir una admisión en una unidad de cuidados intensivos, 2,9 veces más posibilidades de requerir ventilación mecánica y un 70 % de mayor riesgo de mortalidad.<sup>(24)</sup>

## Cambios inmunológicos

Los cambios que resultan más importantes para la correcta evolución y terminación del embarazo normal son los que ocurren en el sistema inmunológico materno.

El desarrollo de un nuevo ser genéticamente diferente (semialogénico) al organismo materno presupone que debe existir un mecanismo de tolerancia inmunológica para evitar que el sistema inmunológico de la madre agrede al organismo del feto en desarrollo. Estos ajustes del sistema inmunológico comprenden cambios locales a nivel de endometrio y placenta y también cambios sistémicos.

En este sentido se han propuesto tres etapas de lo que acontece inmunológicamente durante el embarazo:

1. Primera etapa (primer trimestre): existe una importante inflamación local a nivel del endometrio que resulta importante para que ocurra la implantación y la correcta formación de la placenta.
2. Segunda etapa (segundo trimestre): existe un estado antiinflamatorio con un predominio de la respuesta Th2 de los linfocitos.
3. Tercera etapa (tercer trimestre): nuevamente existe otra fase de inflamación mediada por una respuesta linfocítica Th1 que resulta importante para el inicio y progresión del trabajo de parto.

Debido a esto es importante resaltar que el concepto ampliamente esgrimido que el embarazo es un estado de inmunodepresión constante y generalizado resulta incorrecto, ya que la existencia de períodos inflamatorios resulta muy importante para la evolución adecuada del embarazo. Además, se ha demostrado que la microbiota uterina normal juega un papel importante en los mecanismos de regulación y tolerancia inmunológica.<sup>(25,26)</sup> Por estas razones los cambios inmunológicos durante el embarazo no son uniformes, sino que se encuentran estrechamente regulados y son muy dinámicos. Se conoce que estos cambios inmunológicos y fisiológicos que las mujeres embarazadas experimentan pueden hacerlas más susceptibles a las infecciones respiratorias virales, incluida la COVID-19.

Las mujeres embarazadas y sus fetos se encuentran entre la población vulnerable en esta pandemia. Son una población de alto riesgo por las siguientes razones:

- Cambios fisiológicos y mecánicos del embarazo que aumentan la susceptibilidad a las infecciones en general, y particularmente cuando afectan al sistema cardiorrespiratorio pueden padecer infecciones graves y compromiso hipóxico.
- Dificultad y retraso en el diagnóstico en aquellas embarazadas que presentan síntomas leves del tracto respiratorio, al ser confundidos con cambios propios del embarazo.
- Enmascaramiento de los síntomas de infección por COVID-19, que pueden llevar a la diseminación viral y a la transmisión comunitaria sin control.

Las mujeres embarazadas y lactantes no se incluyeron inicialmente en la campaña de inmunización, en la evaluación clínica de las vacunas y tratamientos para la COVID-19. Esto estuvo determinado por no disponerse de datos concretos y por la falta de evidencias sobre la eficacia y seguridad de las vacunas sobre estos grupos poblacionales. Y es por ello que muchas sociedades científicas actuaron de manera cautelosa.

Sin embargo, ante la situación creada por la pandemia, las sociedades científicas tuvieron que evaluar los riesgos potenciales y reales de enfermar de la COVID-19, las embarazadas, fetos y neonatos con aquellos que pudieran enfrentarse con la vacunación de la gestante y su feto en desarrollo, o en la mujer lactante y su recién nacido.<sup>(27)</sup>

La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA) y el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización dejaron abierta la opción para que las mujeres embarazadas y lactantes pudieran recibir la vacuna.

La Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG) recomendó como una prioridad ofrecer la vacunación a las mujeres embarazadas, de forma voluntaria y con su consentimiento informado, basados en el concepto de evaluar el riesgo-beneficio, con el objetivo de prevenir y disminuir la morbilidad materna en América Latina y el Caribe por la pandemia de COVID-19.<sup>(28,29)</sup>

## Las vacunas

Las vacunas disponibles pueden dividirse en aquellas que se consideran “tradicionales”, que en su fabricación emplean virus inactivados o atenuados y las que se basan en estrategias científicas más recientes que ya han sido empleadas en vacunas comercializadas creadas a base de proteínas recombinantes y sectores víricos y otras técnicas que no han sido utilizadas masivamente que involucran al ADN y ARN viral.<sup>(30,31)</sup>

Varios centros científicos cubanos muy tempranamente desde el año 2020 iniciaron las investigaciones con el objetivo de crear candidatos vacunales o vacunas que permitieran afrontar la pandemia de la COVID-19. Los resultados de este arduo trabajo permitieron la obtención de cinco candidatos vacunales, dos de ellos aprobados como vacunas (Soberana y Abdala).

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, Cuba desde los inicios de la pandemia ha estado trabajando en varios candidatos vacunales para la infección por SarS-CoV-2. Han empleado plataformas de trabajo científico con muchos años de experiencia y han tenido en consideración el estado actual de la investigación en torno a la COVID-19, especialmente en lo que respecta a los aspectos inmunológicos necesarios para el desarrollo de vacunas contra esta infección. La vacuna Abdala es uno de los resultados de las investigaciones desarrolladas por los científicos en esa institución cubana.

Abdala tiene como principio activo la proteína recombinante RBD (dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2, del inglés *receptor-binding domain*) que le permite la interacción al ACE-2, su receptor en células humanas, molécula que ha sido expresada en la levadura *Pichia pastoris*, adyuvada en hidróxido de aluminio.<sup>(32)</sup>

La antigenicidad es una característica fundamental que deben cumplir los candidatos vacunales o vacunas. En el caso del RBD, este elemento se define por su unión al propio receptor ACE-2 y la producción de anticuerpos que reconocen epítopos conformacionales que resultan esenciales para la neutralización eficiente de la infección de células humanas por el virus SARS-CoV-2, que pueden contribuir a la protección frente a la COVID-19.

El Ministerio de Salud Pública de Cuba y la Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología comparten estos puntos de vista y ante la necesidad de proteger a la población de gestantes del SARS-CoV-2 se decidió iniciar la vacunación a este grupo vulnerable. Esta comenzó el 29 de julio de 2021 y se completó el esquema de vacunación de tres dosis a más del 50 % de las gestantes cubanas, el 29 de agosto del 2021, según datos oficiales.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) constituyen el mejor diseño de una investigación y sus resultados alcanzan un elevado nivel de evidencia para demostrar la eficacia de una intervención. No obstante, los ECA no proporcionan suficiente información sobre otros aspectos, como las reacciones adversas poco frecuentes, o las que aparecen a largo plazo. Por otra parte, aunque los ECA están dotados de una gran validez interna, suelen excluir, por motivos éticos o metodológicos, algunos grupos poblacionales como embarazadas, niños, ancianos, enfermos graves con múltiples enfermedades o que emplean polimedicación, lo que indiscutiblemente dificulta la generalización de los resultados a la población general.<sup>(33,34)</sup> Es por ello que una vez que se comercializa un medicamento suelen ser necesarios estudios observacionales posaprobación o preferentemente investigaciones con elevado nivel de evidencia que permitan mejorar el conocimiento disponible hasta ese momento.<sup>(35)</sup>

La vacuna Abdala creada en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología fue aprobada para su aplicación a las gestantes cubanas por el Centro Estatal para el control de medicamentos y equipos médicos (CECMED) de Cuba para inmunizar a esta población vulnerable. Su aplicación masiva ha permitido una evidente mejoría en la morbimortalidad materna, muy preocupante durante los picos epidemiológicos de la pandemia COVID-19 en Cuba.

Su aplicación de emergencia requiere de otros estudios que amplíen los datos sobre su inmunogenicidad, seguridad y eficacia, tanto para la madre como para el recién nacido.

El ensayo clínico denominado Espirta fue diseñado en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana, Cuba. El Centro Estatal para el Control de Ensayos clínicos aprobó su realización para la obtención de la

inmunogenicidad adquirida posvacunación con Abdala, todo lo cual forma parte de la estrategia de farmacovigilancia a mediano y largo plazo de los efectos de la vacuna.

## Conclusiones

Los cambios fisiológicos del embarazo hacen que la gestante afectada por la COVID-19 tenga mayor riesgo para los estados graves o críticos de la enfermedad, lo que puede dar lugar a una elevada letalidad. El estudio Espirta diseñado por el Centro Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana forma parte de la estrategia de vigilancia y evaluación de la inmunogenicidad alcanzada por las gestantes y sus recién nacidos.

## Referencias bibliográficas

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 [acceso 10/05/2022];356(9237):1255-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11072960/>
2. Minsap. Protocolo vs COVID-19. La Habana: Minsap; 2020 [acceso 10/05/2022]. p. 15. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/#cuba>
3. Ahn DG, Shin HJ, Kim HS, Lee S, Kim HS, Myoung J, *et al*. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020 [acceso 12/05/2022];30(3):313-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238757/>
4. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021 [acceso 11/05/2022];54(2):159-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265180/>
5. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020 [acceso

- 25/04/2022];55(5):8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234466/>
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 [acceso 23/04/2022];395(10223):507-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/>
7. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, *et al.* The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 [acceso 29/04/2022];39(6):1011-19: Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291542/>
8. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 [acceso 02/05/2022];395(10223):497-506. Disponible en: <https://facultyopinions.com/article/73725313>
9. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 en distintos entornos y grupos de personas. Ministerio de Sanidad. España: CCAES; 2021 [acceso 03/05/2022]. p. 16. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
10. Tikellis C, Bernardi S, Burns WC. Angiotensin-converting enzyme 2 is a key modulator of the renin-angiotensin system in cardiovascular and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011 [acceso 22/04/2022];20(1):62-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21099686/>
11. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, Basu R, Wang X, Liu PP, *et al.* Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail*. 2009 [acceso 02/04/2022];2(5):446-55: Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19808375/>
12. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 [acceso 03/05/2022];63(3):364-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32048163/>
13. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic

- options Microbial Pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog.* 2021 [acceso 23/05/2022];150:16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278517/>
14. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 [acceso 23/05/2022];395(10229):1033-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
15. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020 [acceso 23/05/2022];9(1):727-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196410/>
16. Othman SI, Nayel MA, Alwaele MA, Al FassamH, Abu-Taweel GM, Altoom NG, *et al.* Immunology and controlling of coronaviruses; the current enemy for humanity: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021 [acceso 21/04/2022];193:1532-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732305/>
17. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002 [acceso 21/04/2022];420(6917):885-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490963/>
18. Segura Fernández A, León Cid I, Urgellés Carrera S, Ramos Zamora V, Herrera Frómata Y, Rodríguez Columbié, *et al.* Caracterización clínica de las pacientes obstétricas con sospecha de COVID-19. *Rev. Cub. Med. Milit.* 2020 [acceso 07/06/2022];49(3):9. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/796>
19. Heath PT, Le Doare K, Khalil A. Inclusion of pregnant women in COVID-19 vaccine development. *Lancet Infect Dis.* 2020 [acceso 07/06/2022];20(9):1007-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795409/>
20. International Federation of Gynecology and Obstetrics. COVID-19 Vaccination for Pregnant and Breastfeeding Women. FIGO. 2021 [acceso 07/06/2022]. Disponible en: <https://www.figo.org/covid-19-vaccination-pregnant-and-breastfeeding-women>
21. Obstetrics Gynecology University of Washington. Vaccinating Pregnant and Lactating Patients against COVID-19. 2021. UW Medic. 2021 [acceso



- 07/06/2022]:12. Disponible en: <https://obgyn.uw.edu/news/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19>
22. Gill L, Jones CW. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibodies in Neonatal Cord Blood After Vaccination in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2021 [acceso 07/06/2022]:137(5):894-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33684922/>
23. Martínez Portilla RJ, Sotiriadis A, Chatzakis C, Torres Torres J, Espino Y, Sosa S, et al. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: propensity score matched analysis of a nationwide prospective cohort (COV19Mx). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 [acceso 07/06/2022];57(2):224-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33320401/>
24. Carrillo Mora P, García Franco A, Soto Lara M, Rodríguez Vásquez G, Pérez Villalobos J, Martínez Torres D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. *Rev. Fac. Med. (Méx).* 2021 [acceso 07/06/2022];64(1):39-48. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422021000100039&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422021000100039&lng=es)
25. Marañón Cardonne T, Mastrapa Cantillo K, Poulut Durades TM, Vaillant Lora LID. COVID-19 y embarazo: Una aproximación en tiempos de pandemia, *Medisan.* 2020 [acceso 07/06/2022];24(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-301920000400707](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-301920000400707)
26. Falsaperla R, Leone G, Familiari M, Ruggieri M. COVID-19 Vaccination in Pregnant and Lactating Women: a systematic review. *Expert. Rev. Vaccines.* 2021 [acceso 07/06/2022];20(12):1619-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34592123/>
27. FIGO. Vacunación contra la COVID-19 para mujeres embarazadas y lactantes/FIGO 2021 [acceso 07/06/2022]. Disponible en: <https://www.figo.org/es/vacunacion-contr-la-COVID-19-para-mujeres-embarzadas-y-lactantes>
28. Jorgensen SCJ, Burry L, Tabbara N. Role of maternal COVID-19 vaccination in providing immunological protection to the newborn. *Pharmacotherapy.* 2022

- [acceso 07/06/2022];42(1):58-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34816467/>
29. ACOG. Vaccinating Pregnant and Lactating Patients Against COVID-19. 2021 [acceso 07/06/2022]. Disponible en: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-Pregnant-and-Lactating-Patients-Against-COVID-19>
30. Abuhammad S. Attitude of pregnant and lactating women toward COVID-19 vaccination in Jordan: a cross-sectional study. J. Perinat. Med. 2022 [acceso 07/06/2022];13. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2022-0026/html>
31. Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X, et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Nature. 2020 [acceso 07/06/2022];584(7819):115-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32454513/>
32. European Medicines Agency. EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines. Amsterdam: EMA; 2020 [acceso 08/06/2022]. p. 11. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-COVID-19/>
33. CIGB. Manual del Producto Candidato Vacunal Abdala. La Habana, Cuba: CIGB; 2021.
34. Martin K, Bégau B, Latry P, Miremont Salamé G, Fourrier A, Moore N. Differences between clinical trials and postmarketing use. Br J Clin Pharmacol. 2004 [acceso 08/06/2022];57(1):86-92:12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678345/>
35. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. Cap 3. 2 ed. Geneva, Switzerland: WHO; 2018 [acceso 08/06/2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-3>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.