

MUJERES EMBARAZADAS Y VACUNAS CONTRA LAS AMENAZAS EPIDÉMICAS EMERGENTES

**Orientación ética para la
preparación, investigación
y respuesta**

**El Grupo de
Trabajo PREVENT**

Instituto Berman de Bioética de la Universidad Johns Hopkins

El Proyecto de ética de la investigación en el embarazo para vacunas, epidemias y nuevas tecnologías (PREVENT, por sus siglas en inglés)

Esta obra fue producto del Grupo de Trabajo PREVENT. PREVENT es un proyecto subvencionado, ejecutado por profesores de la Universidad Johns Hopkins junto con coinvestigadores de la Universidad de Georgetown y la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, con contribuciones externas de los demás miembros del Grupo de Trabajo.

El proyecto PREVENT está financiando por el fideicomiso *Wellcome Trust* (203160/Z/16/Z).

Las recomendaciones, interpretaciones y conclusiones expresadas en este trabajo no necesariamente reflejan los puntos de vista de las instituciones con las cuales están afiliados los miembros del Grupo de Trabajo.

Sugerencia para citar el documento:

El Grupo de Trabajo PREVENT. *Mujeres embarazadas y vacunas contra amenazas epidémicas emergentes: Orientación ética para la preparación, investigación y respuesta*. Baltimore, MD: setiembre del 2018.

* Autora para correspondencia: Carleigh B. Krubiner (ckrubiner@cgdev.org)

Disponible en: vax.pregnancyethics.org

DERECHOS Y PERMISOS

El material incluido en esta obra está sujeto a derechos de autor con una licencia de tipo Atribución/Reconocimiento-CompartirIgual Internacional 4.0 (*Creative Commons Attribution- ShareAlike 4.0 International*) (CC BY-SA 4.0). Debido a que el Proyecto PREVENT promueve la diseminación de su conocimiento, esta obra puede ser reproducida en su totalidad o en parte para fines no comerciales, siempre y cuando se dé crédito completo a este documento y se indiquen los cambios. Si usted remezcla, transforma o agrega a este material, debe distribuir sus contribuciones bajo la misma licencia que la obra original.

RESUMEN EJECUTIVO

Las epidemias recientes, tales como el virus del Zika, la fiebre de Lassa, el virus del Ébola y la influenza H1N1, han enfatizado cómo los brotes de enfermedades infecciosas pueden afectar de forma grave y a veces exclusivamente los intereses de salud de las mujeres embarazadas y su progenie. Con algunos patógenos, las mujeres embarazadas tienen un riesgo significativamente mayor de enfermedad grave y muerte. La infección durante el embarazo también puede causar la pérdida del embarazo o daños congénitos severos. Aunque la enfermedad causada por el patógeno no sea peor en el embarazo, los daños de la infección en las mujeres embarazadas tienen el potencial de afectar dos vidas.

Estos riesgos graves, y a menudo desproporcionados, enfatizan la necesidad crítica de considerar en forma proactiva los intereses de las mujeres embarazadas y su progenie en los esfuerzos para combatir las amenazas epidémicas. Esto es especialmente cierto en el caso de las vacunas, que son herramientas esenciales en la respuesta de salud pública ante las enfermedades infecciosas. A pesar del creciente apoyo a las estrategias de inmunización materna y los esfuerzos para desarrollar ciertas vacunas que estén específicamente dirigidas a las mujeres embarazadas, la gran mayoría de los productos nuevos para vacunas rara vez se diseñan tomando en cuenta a las mujeres embarazadas. Además, en general se omite incluir en forma apropiada a mujeres embarazadas en las investigaciones con vacunas, lo que se traduce en una existencia limitada y tardía de evidencia sobre la seguridad y eficacia en el embarazo. Como resultado, en muchos brotes y epidemias se ha denegado a las mujeres embarazadas la oportunidad de recibir vacunas que les hubieran protegido a ellas y a

su progenie de la devastación producida por estas enfermedades.

Esta forma de tratar a las mujeres embarazadas en las investigaciones con vacunas y en la distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias es inaceptable. No se puede seguir así.

Para garantizar que las necesidades de las mujeres embarazadas y su progenie sean atendidas en manera justa, es necesario desarrollar abordajes nuevos para estar preparados en situaciones de salud pública, para ejecutar la investigación y desarrollo en vacunas y en la distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias. Esta Orientación presenta una hoja de ruta para la inclusión éticamente responsable, socialmente equitativa y respetuosa de los intereses de las mujeres embarazadas en el desarrollo y distribución de las vacunas en programas de inmunización contra los patógenos emergentes durante las respuestas a epidemias. La Orientación es un producto del Grupo de Trabajo del Proyecto de ética en la investigación para vacunas, epidemias y nuevas tecnologías (PREVENT) – un equipo internacional multidisciplinario constituido por 17 expertos especialistas en bioética, inmunización materna, medicina maternofoetal, obstetricia, pediatría, filosofía, salud pública y políticas e investigación en vacunas, con asesoría de una amplia variedad de partes interesadas y expertos externos.

Reconocemos que las recomendaciones presentadas en esta Orientación no siempre serán fáciles de seguir. Para algunos, será necesario adoptar una forma nueva de pensar sobre las mujeres embarazadas y las vacunas.

VISIÓN

La orientación pretende hacer realidad un mundo en donde:

Las mujeres embarazadas no son excluidas injustificadamente de la participación en los estudios con vacunas.

Las mujeres embarazadas y su progenie se benefician de los adelantos en las tecnologías de vacunas y no quedan rezagados conforme se desarrollan nuevos productos de vacunas.

Las mujeres embarazadas tiene acceso a vacunas seguras y eficaces para proteger a ellas y su progenie contra las amenazas patogénicas emergentes y reemergentes.

Para muchos, requerirá un compromiso de voluntad y recursos financieros. Rara vez, la atención de las inequidades en la investigación biomédica y la salud pública será barata o se logrará sin trabajar arduamente. En términos

de las vidas salvadas y el sufrimiento evitado, los recursos y el esfuerzo necesarios para asegurar que las mujeres embarazadas y su progenie reciban un trato equitativo más que valdrán la pena.

RECOMENDACIONES

PREPARACIÓN PARA EMERGENCIAS EN SALUD PÚBLICA

RECOMENDACIÓN 1

Deben fortalecerse e integrarse los sistemas de información en salud y los sistemas de vigilancia de las enfermedades infecciosas, para asegurar que los datos relevantes a los resultados de la salud materna, obstétrica y neonatal puedan aportar información para orientar las respuestas científicas y de salud pública ante las amenazas patogénicas emergentes.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** autoridades de salud pública; la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las organizaciones regionales de salud; desarrolladores y usuarios de la información habitual en salud y sistemas globales de seguridad en salud, incluidas aquellas organizaciones enfocadas en los resultados de la salud materna y de la niñez; organizaciones que desarrollan abordajes innovadores para la recolección de datos y vigilancia; financiadores y patrocinadores de estudios sobre salud materna y vigilancia global de la salud

Tanto los sistemas habituales de información en salud como los sistemas de vigilancia sobre las enfermedades infecciosas son esenciales para una respuesta apropiada y rápida ante las amenazas patogénicas emergentes. La obtención de datos basales sobre la salud materna, obstétrica y neonatal puede favorecer los intereses de las mujeres embarazadas y su progenie, al permitir la detección de un aumento en los eventos adversos que podría indicar la presencia de amenazas

de enfermedades infecciosas. Estas tasas basales también son necesarias para ayudar a interpretar si los eventos adversos que se presentan alrededor del embarazo tienen alguna relación causal con la vacunación. Los sistemas de vigilancia de las enfermedades infecciosas deben incluir en forma rutinaria si hay un embarazo y los resultados maternos, obstétricos y neonatales en los reportes de casos. Cuando se integran con las tasas basales de los sistemas de información en salud, estos datos pueden ayudar a determinar si un patógeno circulante causa daños adicionales o más severos en el embarazo.

RECOMENDACIÓN 2

Es necesario desarrollar e implementar estrategias basadas en evidencia antes de los brotes para promover la confianza en la inmunización durante el embarazo, lo que debe incluir el involucramiento de las partes interesadas con los proveedores de la atención de la salud, las mujeres, sus familias y sus comunidades.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** autoridades de salud pública; proveedores de atención de la salud; asociaciones médicas profesionales; programas de entrenamiento médico y en salud; líderes comunales; organizaciones de la sociedad civil y grupos de defensoría de vacunas; institutos de investigación; financiadores y patrocinadores; los medios de comunicación masiva

Para que los programas de inmunización sean exitosos, es crítico que las poblaciones confíen en los beneficios de una vacuna y su seguridad, así como en los beneficios de salud de las inmunizaciones en general. La confianza inadecuada en las vacunas puede ser especialmente pronunciada entre las mujeres embarazadas y quienes les atienden. La evidencia sobre la seguridad en el embarazo es limitada, debido a la ausencia histórica de ensayos con vacunas en mujeres embarazadas. Además, las mujeres embarazadas y los proveedores de servicios de atención de la salud con toda razón se preocupan por los daños al feto y, con frecuencia, se ven bombardeados por mensajes confusos sobre lo que puede o no ser dañino durante el embarazo. Será crítico esforzarse ahora para comprender mejor y abordar las diversas fuentes e impulsores de la confianza en las vacunas entre las mujeres embarazadas y sus comunidades, para asegurar la aceptación y el uso apropiado de las vacunas por parte de las mujeres embarazadas durante los brotes y las epidemias.

RECOMENDACIÓN 3

Deben desarrollarse planes de comunicación para la diseminación clara, equilibrada y contextualizada de los hallazgos en los estudios con vacunas, las recomendaciones para el uso de las vacunas en el embarazo y cualquier evento adverso específico al embarazo.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** investigadores clínicos; editores de revistas científicas; financiadores y patrocinadores; autoridades de salud pública; grupos asesores globales, regionales y locales en vacunas; asociaciones médicas profesionales; autoridades reguladoras; organizaciones de la sociedad civil y grupos de defensoría en vacunas; los medios de comunicación masiva

Debido a que las mujeres embarazadas, los proveedores de servicios de salud y el público en general con frecuencia sobreestiman los daños fetales potenciales asociados a los medicamentos y los agentes biológicos, es crítica la comunicación efectiva en el desarrollo y uso de las vacunas. En los estudios de investigación, no es suficiente el reporte requerido y oportuno a las autoridades reguladoras de las señales y hallazgos clínicamente relevantes sobre la seguridad y eficacia de las vacunas en el embarazo. Es esencial la comunicación efectiva al público y a los médicos, a través de una serie de canales como los medios de comunicación masiva tradicionales y las redes sociales. En una respuesta epidémica que recomienda la vacunación en el embarazo, los planes de comunicación deben ser claros en cuanto a cualquier riesgo conocido para las mujeres embarazadas y su progenie, y por qué los beneficios anticipados de la vacunación superan estos riesgos. Cuando no se recomienda la inmunización durante el embarazo, los planes de comunicación deben ser sensibles a los temores y preocupaciones sobre la amenaza patogénica que las mujeres embarazadas comparten con el resto de la población y debe dárseles información sobre las alternativas disponibles, si las hay. Tanto en la investigación como en las respuestas ante las epidemias, una de las mejores prácticas para la comunicación de reportes de eventos adversos en el embarazo o al nacimiento es presentar los hallazgos junto con la mejor información disponible sobre las tasas basales de estos eventos adversos y reconocer que no se conoce la causa de muchos de ellos.

RECOMENDACIÓN 4

Los esfuerzos de investigación que intentan avanzar el desarrollo de vacunas usando tecnologías nuevas para estudiar la función y respuesta del sistema inmune humano deben incluir investigaciones específicas para las mujeres embarazadas y su progenie.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** investigadores clínicos; investigadores de ciencias básicas; financiadores

Puesto que el embarazo puede alterar la respuesta inmune y dado que tanto las respuestas inmunes maternas como las fetales pueden cambiar a lo largo de la gestación, es importante que estos estudios de base examinen las características distintivas de los sistemas inmunes materno y fetal. La comprensión de esta diferencia podría aportar información crítica para abordar el desarrollo y la identificación de vacunas nuevas cuyo uso sea seguro y eficaz en el embarazo.

RECOMENDACIÓN 5

Los mecanismos para incentivar el desarrollo de vacunas para infecciones emergentes y reemergentes y para mitigar los desincentivos existentes deben incluir y abordar las inquietudes específicas al embarazo de los desarrolladores de las vacunas.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** formadores de políticas; autoridades reguladoras; financiadores y patrocinadores; desarrolladores de vacunas; organizaciones de la sociedad civil y todas aquellas personas que se encuentren en una posición que puede influir en la investigación, adopción y distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias, tales como la OMS, el Foro Económico Mundial y la Coalición para la Innovación en la Preparación de Epidemias (CEPI, por sus siglas en inglés)

Los desarrolladores y fabricantes de vacunas se enfrentan a retos e incertidumbres significativas en el mercado al buscar

La presunción de inclusión de las mujeres embarazadas

La “presunción de inclusión” no implica la inclusión automática o absoluta de las mujeres embarazadas en cada estudio de vacunas o cada campaña de vacunación. Más bien, una presunción de inclusión cambia la posición por defecto. Hace que sea normal la posición donde las mujeres embarazadas han de ser incluidas en los programas de distribución de las vacunas durante la respuesta a epidemias y la investigación y desarrollo de vacunas. Al incluir a las mujeres embarazadas como posición por defecto, el peso de la prueba, tanto científica como ética, recae en quienes quieren argumentar a favor de la exclusión. Ciertamente habrá casos en los cuales estará justificado excluir a las mujeres embarazadas de un estudio particular con vacunas o una campaña para una vacuna en particular, pero empezar desde una presunción de inclusión es un aporte concreto que ayuda a apoyar y mantener un cambio fundamental en la forma cómo se percibe el embarazo y a las mujeres embarazadas en el campo de las vacunas.

productos dirigidos a los patógenos emergentes y reemergentes. Estos retos pueden ser todavía más complicados cuando las vacunas se estudian en mujeres embarazadas y en última instancia se les ofrecen a ellas, ya que podrían existir mayores inquietudes de responsabilidad legal y financiera con esta población. Es necesario incluir intencionalmente las necesidades e intereses de las mujeres embarazadas en los mecanismos actuales que se utilizan para promover el desarrollo de productos biomédicos beneficiosos y para proteger

a los desarrolladores y fabricantes de las inquietudes de responsabilidad, así como en los programas nuevos de incentivos que están siendo explorados para vacunas contra amenazas epidémicas.

RECOMENDACIÓN 6

Para ayudar a garantizar un cambio sistemático y duradero sobre cómo se aborda el tema de las mujeres embarazadas en las políticas y prácticas globales de inmunización, la Organización Mundial de la Salud debiera reunir un grupo consultor de personas interesadas y expertos relevantes. La consulta debería identificar estrategias específicas para establecer la presunción de inclusión de las mujeres embarazadas en la investigación y distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias, que incluya considerar si se requiere establecer un grupo experto dedicado y permanente.

A lo largo de esta Orientación, planteamos muchas recomendaciones para ayudar a asegurar que las mujeres embarazadas y su progenie puedan beneficiarse equitativamente de la protección que ofrecen las vacunas contra las amenazas epidémicas emergentes. Estas recomendaciones esbozan acciones específicas que es necesario ejecutar, pero será necesario que ocurra un cambio institucional a todos los niveles – global, regional y nacional – para poner en práctica estos nuevos abordajes y lograr que los cuerpos asesores

y tomadores de decisiones se muevan hacia la nueva posición por defecto de inclusión presuntiva de las mujeres embarazadas. Para sembrar este cambio institucional y explorar las estrategias específicas para la consideración sistemática de las mujeres embarazadas en las políticas y prácticas institucionales que rigen la investigación y distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias, la OMS debería convocar una consulta global de varios días con las partes interesadas relevantes. La consulta debería constituirse en una oportunidad crítica para discutir y determinar las mejores estrategias para integrar en forma sistemática la consideración de los intereses de las mujeres embarazadas y su progenie en todas las actividades relevantes apoyadas por la OMS, entre otras, si es necesario tener un grupo dedicado de expertos diversos y relevantes. La consulta también debería considerar cómo apoyar a las autoridades regionales y nacionales de salud pública que desearan establecer grupos expertos similares.

Será necesario un cambio institucional a todos los niveles, para establecer una nueva norma que presuma inclusión de las mujeres embarazadas.

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN VACUNAS

RECOMENDACIÓN 7

La aceptabilidad del uso en el embarazo debe ser una consideración poderosa en las decisiones de desarrollo e inversión de vacunas contra las amenazas patogénicas emergentes.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** CEPI, Autoridad Biomédica de Investigación y Desarrollo Avanzado de los Estados Unidos (BARDA, por sus siglas en inglés) y otros financiadores y patrocinadores públicos y privados; equipos de respuesta a emergencias de la OMS, equipos del Plan Maestro de Investigación y Desarrollo (*R&D Blueprint*, en inglés) y los grupos de trabajo del perfil meta de los productos (TPP, por sus siglas en inglés); desarrolladores de vacunas

Si las mujeres embarazadas y su progenie futura están siendo amenazadas por un patógeno emergente, entonces la aceptabilidad del uso durante el embarazo debería ser una prioridad importante en el desarrollo de vacunas. Las organizaciones que invierten en los agentes en desarrollo para vacunas contra las amenazas patogénicas emergentes deben tratar de garantizar que al menos algunos de los candidatos priorizados para el desarrollo de vacunas utilicen plataformas y adyuvantes que les harían ser convenientes para su uso en el embarazo. La inversión temprana en opciones que tienen una mayor posibilidad de ser aceptables en el embarazo puede preparar el camino para que las mujeres embarazadas y su progenie obtengan beneficios de los candidatos para vacunas que en última instancia resulten ser exitosos – y ayudar a que ellas, al igual que otros grupos poblacionales, estén protegidas contra las enfermedades infecciosas emergentes. Para los patógenos

que constituyen amenazas significativamente mayores en el embarazo – ya sea de daño fetal, daño materno o ambos – se debería destinar una mayor prioridad de inversión a las solicitudes de financiamiento para candidatos que probablemente serán convenientes para su uso en el embarazo. Cuando las mujeres embarazadas o su progenie tienen un mayor riesgo de daño, sería particularmente injusto no incluir sus necesidades en las prioridades de desarrollo.

RECOMENDACIÓN 8

Cuando los patógenos presentan un riesgo de daño severo para las mujeres embarazadas y su progenie y es probable que las vacunas experimentalesⁱⁱ estén contraindicados para el uso rutinario en el embarazo, debe invertirse en otras vacunas experimentales que podrían ser usadas más fácilmente en el embarazo.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** CEPI, BARDA y otros financiadores; desarrolladores de vacunas

Es posible que las vacunas experimentales que pasan más rápidamente por el proceso de investigación y desarrollo resulten ser problemáticos para su uso en el embarazo. Salvo que entonces se prioricen otras vacunas que tengan perfiles más favorables para su uso en el embarazo, es posible que las mujeres embarazadas y su progenie, terminen sin tener protección alguna mediante vacunas contra la amenaza patogénica emergente. Esta perspectiva es particularmente nefasta cuando el patógeno meta tiene consecuencias más severas en el embarazo. Cuando las

i. "Aceptable para el uso en el embarazo," significa que las instancias asesoras, los profesionales de la salud pública y los encargados de formular políticas pueden, en el contexto de un brote, respaldar el uso de una vacuna así denominada en mujeres embarazadas, con base en los beneficios previstos asociados a la vacuna y su perfil de seguridad.

ii. A lo largo de este documento, el término "vacuna experimental" se usa para referirse a vacunas que están en desarrollo.

mujeres embarazadas y su progenie, sufren desproporcionadamente por una amenaza de enfermedad infecciosa emergente, en comparación con otros grupos poblacionales, la justicia clama por la ejecución de todos los esfuerzos razonables para que la iniciativa de la vacuna lleve al mercado un producto seguro y eficaz que puedan usar las mujeres embarazadas.

Es necesario que las mujeres embarazadas estén en la agenda cuando se toman decisiones sobre inversión y financiamiento.

RECOMENDACIÓN 9

Los estudios no clínicos que son un prerrequisito para los ensayos clínicos en las mujeres embarazadas, tales como los estudios de toxicología del desarrollo, deben iniciarse desde los albores del desarrollo clínico de las vacunas experimentales prometedoras, antes de planear los ensayos de eficacia.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** CEPI, BARDA y otros financiadores y patrocinadores; desarrolladores de vacunas; autoridades reguladoras nacionales

Con frecuencia, las guías reguladoras actuales requieren haber concluido la ejecución de ciertos estudios no clínicos o preclínicos antes de poder incluir a mujeres embarazadas en los ensayos clínicos. Debido a que las mujeres embarazadas debieran poder participar en los estudios de eficacia a gran escala que se realizan durante los brotes, siempre y cuando los beneficios superen los riesgos

(ver la Recomendación 11), cualquier estudio no clínico que sea requerido antes de la evaluación clínica en las mujeres embarazadas debe ejecutarse lo antes posible, conforme las vacunas experimentales prometedoras pasan de la fase 1 a la fase 2 en los ensayos clínicos.

RECOMENDACIÓN 10

Los estudios para evaluar las respuestas inmunes a las vacunas en el embarazo deben ejecutarse antes o entre los brotes, siempre que sea científica y éticamente posible y legalmente aceptable.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** CEPI, BARDA y otros financiadores y patrocinadores; desarrolladores de vacunas; investigadores clínicos

Aunque gran parte del trabajo para la evaluación de las vacunas durante el embarazo se realizará durante los brotes y las epidemias (ver la Recomendación 11), habrá algunos casos en donde será tanto beneficioso como factible generar datos de inmunogenicidad en el embarazo antes o entre los brotes. Debido a que el funcionamiento del sistema inmune se altera en el embarazo, es posible que una vacuna sea menos inmunogénica o induzca respuestas inmunes atípicas en las mujeres embarazadas, lo que podría tener implicaciones potenciales en cuanto a su eficacia, dosificación y frecuencia necesarias en el embarazo para generar una protección suficiente. Tales estudios de inmunogenicidad serían particularmente valiosos si ya se ha establecido una correlación de la protección para la vacuna. En ausencia de un brote o epidemia, podría ser difícil demostrar que los estudios para valorar la respuesta inmune en las mujeres embarazadas tienen un perfil favorable de riesgo y beneficio. Sin embargo, podría haber casos en donde la exposición futura a un patógeno en una población en particular es lo suficientemente probable como para concluir que los beneficios potenciales

de la protección superan los riesgos asociados con una vacuna experimental particular.

RECOMENDACIÓN 11

Los planes para el desarrollo clínico de vacunas bajo investigación contra patógenos emergentes y reemergentes deben incluir estudios diseñados para evaluar las vacunas en el embarazo. Las mujeres embarazadas deben tener oportunidades para ser incluidas en los estudios de vacunas que se lleven a cabo durante los brotes y las epidemias, siempre que la posibilidad de beneficio supere los riesgos para las mujeres embarazadas, su progenie, o ambos.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** CEPI, BARDA y otros financiadores y patrocinadores; desarrolladores de vacunas; investigadores clínicos y socios en la ejecución de ensayos; comités de ética en la investigación; autoridades reguladoras nacionales

Esta recomendación se sustenta en dos reclamos de justicia sobre la importancia del trato justo y equitativo de las mujeres embarazadas y su progenie, en la conducción de la investigación con vacunas para las infecciones emergentes y reemergentes. El primero de estos reclamos se refiere a las mujeres embarazadas como una clase: como asunto de equidad, además de salud pública, la base de evidencia para las mujeres embarazadas debe tener la mayor calidad posible y debe generarse en la forma más contemporánea posible con la evidencia obtenida para la población general. La segunda razón independiente motivada por la justicia es que las mujeres embarazadas son iguales en términos morales a los demás y deben tener un acceso equitativo a la posibilidad de un beneficio directo que puede ser el resultado de haber recibido una vacuna experimental. Por estas dos razones, es crítico que la investigación con vacunas realizada durante los brotes incluya planes

apropiados para ejecutar investigaciones con mujeres embarazadas, cuando existe un criterio razonable que indica que los beneficios posibles de la inclusión superan los riesgos.

RECOMENDACIÓN 12

Los estudios con vacunas que incluyen a mujeres en edad fértil deben tener planes para recolectar sistemáticamente los datos de inmunogenicidad e indicadores de seguridad específicos para el embarazo en las participantes que están embarazadas sin saberlo al momento de la exposición o que han quedado embarazadas dentro de un periodo corto después de la administración de la vacuna.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** CEPI, BARDA y otros financiadores y patrocinadores; desarrolladores de vacunas; investigadores clínicos y socios en la ejecución de ensayos; comités de ética en la investigación; autoridades reguladoras nacionales

En los ensayos que incluyen a mujeres en edad fértil, entre ellos los ensayos de vacunas ejecutados en el contexto de brotes, puede anticiparse que algunas mujeres quienes no se sabe que están embarazadas al momento de su inclusión en el ensayo, a pesar de ello estarán embarazadas al momento de la inclusión o quedarán embarazadas en el transcurso del ensayo. Históricamente, los datos de las exposiciones inadvertidas durante el embarazo han sido una fuente crucial de información sobre los perfiles de seguridad de las vacunas en el embarazo. La existencia de un plan para generar en forma sistemática la evidencia de participantes que desconocen están embarazadas sin saberlo al momento de la administración de la vacuna también permite capturar datos de exposiciones a vacunas más temprano en el embarazo de lo que sería probable en los ensayos que incluyen prospectivamente a mujeres embarazadas. Siempre que sea posible, los estudios

observacionales sistemáticos diseñados para capturar la exposición inadvertida a vacunas durante el embarazo también deben incluir la evaluación longitudinal de seguridad, inmunogenicidad y otros resultados relevantes. Los datos de exposición inadvertida durante el embarazo deben obtenerse usando métodos estandarizados y definiciones de caso y deben ser interpretados con cautela, en particular cuando se presentan eventos adversos en los primeros meses del embarazo, ya que estos ocurren con mucha frecuencia sin tener relación alguna con la exposición a la vacuna.

RECOMENDACIÓN 13

Por medio de un proceso robusto de consentimiento, a las mujeres que participan en ensayos clínicos de vacunas y se enteran de su embarazo durante el estudio, se les debe garantizar la oportunidad de mantenerse en el ensayo y completar el esquema de vacunación cuando se pueda considerar razonablemente que la posibilidad de un beneficio directo por terminar el esquema de vacunación supera los riesgos incrementales de recibir las dosis posteriores.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** investigadores clínicos y socios en la ejecución de ensayos; desarrolladores de vacunas; comités de ética en la investigación; autoridades reguladoras nacionales

En los ensayos de vacunas con mujeres embarazadas incluidas en forma prospectiva, las participantes que resultan embarazadas después de la inclusión en el estudio deben tener la oportunidad de continuar recibiendo las dosis de la vacuna después de un proceso de consentimiento renovado. En los ensayos que excluyen a las mujeres embarazadas de la inclusión prospectiva, la determinación de si continuar dosificando la vacuna debe basarse en una evaluación de los beneficios potenciales

y los daños específicos para las circunstancias de la participante embarazada, entre otros, los posibles riesgos asociados con recibir una serie incompleta de la inmunización y los riesgos ya incurridos por la primera vacunación. En ambos casos, un proceso robusto de consentimiento será crítico para permitir que las mujeres embarazadas determinen si desean recibir las dosis adicionales. Independientemente de si eligen continuar con el esquema de vacunación o que se les permita hacerlo, las participantes que resultan embarazadas deben recibir todos los beneficios relacionados con el estudio y la atención adicional a la cual de otro modo tendrían derecho.

RECOMENDACIÓN 14

Cuando se considera que una mujer embarazada con capacidad legal de consentir es elegible para la inclusión o continuación en un ensayo clínico de vacunas, su consentimiento voluntario e informado debería ser suficiente para autorizar su participación.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** investigadores clínicos y socios en la ejecución de ensayos; comités de ética en la investigación; autoridades nacionales a cargo de la gobernanza y supervisión de la investigación con sujetos humanos

Como asunto de respeto y como un aspecto crítico para asegurar el acceso equitativo a las vacunas bajo investigación, el consentimiento de las mujeres embarazadas que se considera son elegibles para participar o continuar recibiendo las dosis en un ensayo clínico de vacunas debería ser suficiente para la participación. Las mujeres embarazadas son iguales en términos morales a los demás adultos competentes. Además, el requerir el consentimiento de otras personas puede presentar una barrera material para los beneficios que puede ofrecer la investigación

para la progenie. Al mismo tiempo, los investigadores deben apoyar a las mujeres embarazadas que desean involucrar a su pareja, miembros de su familia y otras personas que pueden apoyarles en la decisión de entrar o permanecer en un ensayo clínico con vacunas.

RECOMENDACIÓN 15

Debe incluirse a expertos en salud materna y perinatal, pediatría y ética de la investigación en las decisiones sobre financiamiento, diseño de los ensayos clínicos, supervisión de la ética en la investigación y la generación, análisis y evaluación de la evidencia sobre el uso de vacunas en el embarazo.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** financiadores y patrocinadores; desarrolladores de vacunas; investigadores clínicos; comités de ética en la investigación; autoridades nacionales a cargo de la gobernanza y supervisión de la investigación con sujetos humanos; comités de monitoreo de datos de seguridad (DSMB por sus siglas en inglés)

Las mujeres embarazadas merecen que las decisiones que les afectan sean tomadas en una forma cuidadosa, meditada y basada en evidencia, involucrando a los expertos que tienen la mayor información posible. Los expertos en obstetricia y ginecología, medicina materno-fetal, pediatría y neonatología, especialmente aquellos con experiencia en enfermedades infecciosas, inmunología e inmunización materna, tienen conocimientos especializados críticos para identificar y atender apropiadamente las necesidades y los intereses de las mujeres embarazadas y su progenie en la investigación y desarrollo de las vacunas.

RECOMENDACIÓN 16

Siempre que sea posible, deben tomarse en cuenta las perspectivas de las mujeres embarazadas en el diseño y la ejecución de los estudios con vacunas en los que se incluye a mujeres embarazadas o en los que las mujeres incluidas pueden quedar embarazadas.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** investigadores clínicos; desarrolladores de vacunas; comités de ética en la investigación; juntas asesoras comunitarias; financiadores y patrocinadores; autoridades de salud pública

Cada vez más se reconoce que el compromiso de la comunidad y los abordajes participativos en la investigación biomédica son una buena práctica en el diseño y ejecución de la investigación con sujetos humanos. En el contexto de los estudios con vacunas que incluyen a mujeres embarazadas, una forma de demostrar respeto es solicitando las perspectivas de las mujeres embarazadas de las comunidades en donde se llevará a cabo el estudio. Esta práctica puede ser crítica para el éxito de un estudio. Las perspectivas de las mujeres embarazadas pueden ser importantes en diversos aspectos del diseño del estudio, entre otras, para la determinación de cuál información y cuáles resultados son más importantes para las mujeres embarazadas, la detección de consideraciones culturalmente relevantes para el proceso de consentimiento y para establecer la frecuencia apropiada y la ubicación de las visitas del estudio, según las demandas diarias en la vida de las mujeres durante el embarazo y después del parto.

DISTRIBUCIÓN DE VACUNAS EN PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN DURANTE LA RESPUESTA A EPIDEMIAS

RECOMENDACIÓN 17

Debe ofrecérseles las vacunas a las mujeres embarazadas como parte de la respuesta ante un brote o una epidemia. Las mujeres embarazadas deberían ser excluidas solo si una revisión de la evidencia disponible, realizada por expertos relevantes, concluye que está plenamente demostrado que los riesgos de la vacuna para las mujeres embarazadas y su progenie son mayores que los riesgos de no ser vacunadas.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** autoridades de salud pública, programas nacionales de inmunización, órganos asesores y de recomendaciones, incluidas las asociaciones médicas profesionales, el Grupo Asesor Estratégico de Expertos la OMS sobre Inmunización (SAGE, por sus siglas en inglés) y otros comités asesores relevantes de la OMS; equipos que supervisan la respuesta a epidemias, tales como los centros de operaciones de emergencias en salud pública y los equipos de manejo de incidencias; organizaciones involucradas en la distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias y brotes, tales como el Fondo de las Naciones Unidas para la Niñez (UNICEF, por sus siglas en inglés), Médicos Sin Fronteras (MSF) y la Federación Internacional de la Cruz Roja

Debido a que las mujeres embarazadas son iguales en términos morales a los demás y puesto que nada en el estado de embarazo les hace a ellas o a su progenie menos susceptibles a los daños de las amenazas patogénicas emergentes, la norma de los órganos asesores y las autoridades de salud pública debe ser que, durante una respuesta epidémica, se les ofrece las vacunas a las mujeres embarazadas, al igual que a otras poblaciones afectadas. Cualquier

recomendación o decisión de no usar las vacunas en el embarazo durante un brote o una epidemia requiere la justificación de la exclusión, con base en una determinación razonable de que los riesgos debidos a la vacunación son demostrablemente mayores para las mujeres embarazadas y su progenie que los beneficios probables de ser protegidos del patógeno. Esta determinación debe ser establecida por expertos relevantes, por ejemplo, en salud materna, perinatal y pediátrica. ***La ausencia de evidencia y el mero riesgo teórico o hasta documentado de daño fetal en general no es suficiente para justificar la denegación del acceso a las mujeres embarazadas a una vacuna durante un brote o una epidemia.*** Aun cuando el riesgo de daño fetal por la vacuna sea significativo, si la probabilidad y severidad de los daños por el patógeno son lo suficientemente altos para las mujeres embarazadas y su progenie entonces los beneficios de la vacunación podrían seguir siendo mayores que los riesgos.

Durante una epidemia, la norma general debe ser ofrecer las vacunas a las mujeres embarazadas, junto con otras poblaciones afectadas.

RECOMENDACIÓN 18

Cuando hay poca cantidad de una vacuna contra una enfermedad patogénica que afecta desproporcionadamente a las mujeres embarazadas, su progenie o ambos o cuando solo hay una vacuna entre varias que es apropiada para su uso en el embarazo, en tales casos las mujeres embarazadas deben estar entre los grupos prioritarios a quienes se les ofrecerá la vacuna.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** autoridades de salud pública; programas nacionales de inmunización; equipos que supervisan la respuesta a epidemias, tales como los centros de operaciones de emergencias en salud pública y los equipos de manejo de incidencias; la OMS; organizaciones involucradas en la distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias y brotes, tales como UNICEF, MSF y la Federación Internacional de la Cruz Roja

No es infrecuente en el marco de los brotes y las epidemias que la demanda para las vacunas sea mayor que las existencias. Para algunos riesgos patogénicos, las mujeres embarazadas y su progenie podrían estar entre los grupos de mayor impacto; en estos casos, al igual que con cualquier otro grupo de alto riesgo, deben ser una prioridad en la asignación de una vacuna para la cual el suministro es insuficiente. Adicionalmente, aunque la amenaza no sea peor para las mujeres embarazadas de lo que es para otros grupos afectados en la población, al vacunar a una mujer embarazada se protege no solo a la mujer embarazada sino también a su progenie. Podría entonces existir un beneficio adicional considerable al vacunar a las mujeres embarazadas, particularmente cuando se trata de patógenos con consecuencias severas y tasas significativas de mortalidad.

RECOMENDACIÓN 19

Cuando se ofrecen las vacunas a las mujeres embarazadas durante los brotes o las epidemias, deben llevarse a cabo estudios observacionales con mujeres embarazadas y su progenie para aumentar la base de evidencia sobre el uso en el embarazo.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** fabricantes de vacunas, autoridades reguladoras y de salud pública; programas nacionales de inmunización; organizaciones involucradas en la distribución de las vacunas en programas de inmunización como parte de la respuesta a epidemias, tales como UNICEF, MSF y la Federación Internacional de la Cruz Roja; investigadores; financiadores; grupos que supervisan la investigación con sujetos humanos, incluidos los comités de ética en la investigación

La ejecución prospectiva de estudios observacionales en las mujeres embarazadas y su progenie cuando las primeras reciben la vacuna como parte de la respuesta a un brote o una epidemia, constituye una oportunidad importante para reducir la brecha de evidencia entre las mujeres embarazadas y otros grupos de la población. Si no se llevan a cabo tales estudios, los tomadores de decisiones en brotes y epidemias en el futuro se enfrentarán a las mismas brechas en la evidencia que los tomadores de decisiones actuales – un resultado inaceptable tanto desde el punto de vista de equidad como desde la perspectiva de salud pública. Además, los datos de seguridad obtenidos a partir de la evaluación de una vacuna derivada usando una plataforma novedosa en mujeres embarazadas podría aportar información para la toma de decisiones en el futuro con respecto a la conveniencia de tal plataforma para el desarrollo de vacunas contra otros patógenos.

RECOMENDACIÓN 20

Cuando se ofrecen las vacunas a las mujeres embarazadas durante los brotes y las epidemias, el consentimiento de la mujer embarazada debiera ser suficiente para autorizar la administración, siempre y cuando la mujer embarazada tenga la capacidad legal para consentir a la atención médica.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** autoridades de salud pública; programas nacionales de inmunización; equipos que supervisan la respuesta a epidemias, tales como los centros de operaciones de emergencias en salud pública y los equipos de manejo de incidencias; organizaciones involucradas en la distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias tales como UNICEF, MSF y la Federación Internacional de la Cruz Roja; médicos y obstetras; mujeres embarazadas y las comunidades

Cuando se ofrecen las vacunas a las mujeres embarazadas y como asunto de respeto y aspecto crítico para asegurar el acceso equitativo a las vacunas bajo investigación durante un brote o una epidemia, su consentimiento debiera ser suficiente para autorizar la administración. Debe asumirse que las mujeres son competentes para tomar decisiones sobre su propia atención médica. En este sentido, las mujeres no son diferentes de los hombres y las mujeres embarazadas no son diferentes a las mujeres que no están embarazadas. Independientemente de su género o de si hay embarazo, todos los adultos tienen el derecho de autodeterminación sobre las decisiones que afectan su cuerpo y su salud. Se debe apoyar a las mujeres embarazadas que desean involucrar o consultar a sus parejas u otros miembros de la familia o amigos al tomar sus decisiones sobre la vacunación.

Para garantizar que las mujeres embarazadas tengan vacunas que les protejan a ellas y a su progenie será necesario generar evidencia en mujeres embarazadas.

RECOMENDACIÓN 21

Cuando la evidencia apoya la determinación que el riesgo de daño materno o fetal por la vacuna es mayor que los beneficios de la vacuna, las mujeres embarazadas deben ser un grupo prioritario para el acceso a medidas preventivas o terapéuticas alternas.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** autoridades de salud pública; equipos que supervisan la respuesta a epidemias, tales como los centros de operaciones de emergencias en salud pública y los equipos de manejo de incidencias; organizaciones involucradas en la distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias y brotes, tales como UNICEF, MSF y la Federación Internacional de la Cruz Roja; proveedores

A pesar de los mejores esfuerzos posibles en la investigación y el desarrollo, la vacuna disponible para un brote o una epidemia en particular puede tener riesgos específicos en el embarazo que son suficientemente severos, aun comparados con los riesgos que presenta el patógeno, para que la vacuna no esté disponible para las mujeres embarazadas. Sin embargo, persiste el objetivo moral de dar a las mujeres embarazadas y su progenie una posibilidad lo más equitativa posible con respecto al resto de la población de evitar los daños de una infección. Si no pueden ser

protegidas por medio de la inmunización, entonces las mujeres embarazadas, junto con cualquier otro grupo poblacional que no pueda recibir la vacuna, deben tener un acceso preferencial a las intervenciones y tratamientos preventivos alternos.

RECOMENDACIÓN 22

Cuando no se recomienda el uso de vacunas contra patógenos emergentes en el embarazo, debe preverse que habrá exposiciones inadvertidas a la vacuna durante el embarazo, y debe haber mecanismos para recolectar y analizar sus datos de las mujeres embarazadas y su progenie sobre los indicadores y resultados relevantes.

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** autoridades reguladoras y de salud pública; fabricantes de vacunas; programas nacionales de inmunización; financiadores y patrocinadores públicos y privados

Aunque se excluya intencionalmente a las mujeres embarazadas de un esfuerzo de respuesta con una vacuna, es razonable esperar que algunas de las mujeres vacunadas

estarán embarazadas sin saberlo al momento de la administración de la vacuna o quedarán embarazadas dentro de una ventana relevante de la administración. Será difícil y costoso recolectar los datos sobre resultados en estas mujeres y su progenie en medio de la actividad de un brote o epidemia, pero hay dos grupos de razones éticas y de salud pública que justifican por qué es críticamente importante hacerlo. En primer lugar, la obtención de datos sobre las exposiciones involuntarias a la vacuna en el embarazo durante un brote o una epidemia es una oportunidad valiosa para obtener evidencia sobre las tecnologías novedosas en vacunas y, por ende, para ayudar a asegurar que las mujeres embarazadas no queden rezagadas conforme avanza la tecnología en vacunas. En segundo lugar, las comunidades de investigación y salud pública tienen la responsabilidad de buscar evidencias sobre la probabilidad y naturaleza de cualquier riesgo al que las mujeres embarazadas y su progenie se enfrentan por estas exposiciones no intencionales, para aportar información en la toma de decisiones personales y clínicas.

MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO PREVENT

<p>Ruth Faden Investigadora principal Instituto Berman de Bioética Universidad Johns Hopkins</p>	<p>Carleigh Krubiner Coinvestigadora principal Instituto Berman de Bioética Universidad Johns Hopkins</p>	<p>Ruth Karron Coinvestigadora principal Escuela Bloomberg de Salud Pública Universidad Johns Hopkins</p>
<p>Margaret Little Coinvestigadora Instituto Kennedy de Ética Universidad de Georgetown</p>	<p>Anne Lyerly Coinvestigadora Centro de Bioética Universidad de Carolina del Norte</p>	
<p>Jon Abramson Escuela de Medicina Universidad de Wake Forest</p>	<p>Richard Beigi Hospital Magee de Mujeres Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh</p>	
<p>Alejandro Cravioto Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México</p>	<p>Anna Durbin Escuela Bloomberg de Salud Pública Universidad Johns Hopkins</p>	
<p>Bruce Gellin Instituto Sabin de Vacunas</p>	<p>Swati Gupta Iniciativa Internacional de Vacunas contra el SIDA (IAVI)</p>	
<p>David C. Kaslow PATH Essential Medicines</p>	<p>Sonali Kochhar Global Healthcare Consulting</p>	
<p>Florencia Luna Programa de Bioética de Argentina FLACSO y CONICET</p>	<p>Carla Saenz Programa Regional de Bioética Organización Panamericana de la Salud</p>	
<p>Jeanne Sheffield Escuela de Medicina Universidad Johns Hopkins</p>	<p>Paulina Tindana Centro de Investigación en Salud de Navrongo</p>	



Pregnancy Research Ethics
for Vaccines, Epidemics,
and New Technologies

PREVENT

