

MUJERES EMBARAZADAS Y VACUNAS CONTRA LAS AMENAZAS EPIDÉMICAS EMERGENTES

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

**El Grupo de
Trabajo PREVENT**

MUJERES EMBARAZADAS Y VACUNAS CONTRA LAS AMENAZAS EPIDÉMICAS EMERGENTES

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

Desarrollada por el Grupo de Trabajo en la Ética de la investigación
en el embarazo para vacunas, epidemias y nuevas tecnologías
(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.

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>	

TABLA DE CONTENIDO

Prólogo	vi
Reconocimientos	viii
Acrónimos	x
Resumen ejecutivo	xiv
Introducción	1
Recomendaciones	8
I. Preparación para emergencias en salud pública	8
ii. Investigación y desarrollo en vacunas contra amenazas patogénicas emergentes	22
iii. Distribución de vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias	42
Apéndices	
A. Inmunización materna, exclusión histórica de las mujeres embarazadas de las agendas de investigación biomédica y principios para la inclusión ética.	55
B. Enfoque de PREVENT para el desarrollo de la orientación	63
C. Cursos selectos de GAIA	65
References	67

PRÓLOGO

En los últimos cien años, los avances biomédicos han producido innovaciones enormes; sin embargo, desde hace mucho tiempo ha existido un problema de género – en la forma cómo comprendemos la presentación de las enfermedades; cómo emprendemos el desarrollo de los medicamentos y agentes biológicos nuevos y, en última instancia, cómo la ciencia y la medicina atienden las necesidades de salud de las mujeres. En la década de 1990, algunos informes prominentes señalaron cómo estaban subrepresentados los intereses de las mujeres en los esfuerzos de la investigación biomédica y los daños asociados a la inclusión inadecuada de las mujeres en la agenda de investigación. Una de nosotras (RF) fue codirectora del comité del Instituto de Medicina [de los Estados Unidos] (IOM, por sus siglas en inglés) que escribió un informe influyente en aquel tiempo, titulado *Mujeres y la investigación en salud: Asuntos éticos y legales sobre la inclusión de mujeres en los estudios clínicos*.

Desde entonces, en las últimas dos décadas se ha avanzado mucho en cuanto a atender mejor las necesidades de salud de las mujeres. Sin embargo, se ha progresado poco en una de las recomendaciones de aquel informe del IOM, específicamente para las *mujeres embarazadas*. Más de veinte años después, siguen existiendo brechas tremendas en la evidencia sobre la dosificación y el uso apropiados de los medicamentos y agentes biológicos *en el embarazo*. A pesar del hecho que la mayoría de las mujeres necesitan medicamentos de algún tipo durante su embarazo, sea para condiciones crónicas o agudas, la gran mayoría de los medicamentos que han llegado al mercado tienen poca o ninguna información sobre el uso seguro y eficaz durante el

embarazo. Esta situación es inaceptable. Debe forjarse un nuevo paradigma que incluya, en forma segura y responsable, a las mujeres embarazadas en las investigaciones, de modo que todas las mujeres embarazadas y sus hijos en desarrollo se beneficien en última instancia de las intervenciones que son críticas para su salud y bienestar.

A mediados de la década de los años 2000, tres de nosotros (AL, ML y RF) iniciamos un programa de investigación colaborativa para cambiar el status quo y forjar este nuevo paradigma. En el 2009, este programa lanzó la iniciativa conocida como *Second Wave Initiative*, un esfuerzo de colaboración académica para abogar y ayudar a encontrar soluciones ética y científicamente responsables para aumentar nuestros conocimientos básicos sobre el tratamiento de las mujeres embarazadas que se enfrentan a enfermedades clínicas. Desde entonces, la iniciativa ha ayudado a galvanizar la erudición y promoción en los Estados Unidos y alrededor del mundo.

Esta Orientación se ha beneficiado de *Second Wave* y de otras colaboraciones asociadas que se han dado a lo largo de los años. Varios de nosotros, como parte de un equipo mayor, estamos trabajando con otra subvención financiada por los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, el proyecto PHASES – *Pregnancy and VIH/SIDA: Seeking Equitable Study* (AL, investigadora principal). Este proyecto está desarrollando un marco de referencia ético para la investigación en el contexto del embarazo, el VIH y sus comorbilidades. Además, RF y RK han colaborado por muchos años en la ética de las políticas sobre vacunas y la respuesta a epidemias.

El trabajo en la presente Orientación empezó en el 2016, cuando el virus del Zika llamaba la atención mundial en la devastación que pueden causar las epidemias de enfermedades infecciosas en el embarazo. Recibimos una subvención del fideicomiso *Wellcome Trust* para presentar una orientación ética cuando confluyen el embarazo, las vacunas y las amenazas epidémicas emergentes y reemergentes, el proyecto PREVENT: *Ética de la investigación en el embarazo para vacunas, epidemias y nuevas tecnologías* (RF, investigadora principal), que aborda la investigación con mujeres embarazadas en el contexto particular de los agentes biológicos. Durante el primer año, nos enfocamos en el caso especial del embarazo y las vacunas contra el virus del Zika. En junio del 2017, se publicó el reporte del Grupo de Trabajo sobre la ética de la investigación en el virus del Zika y el embarazo, titulado *Agenda de investigación sobre la vacuna contra el virus del Zika y mujeres embarazadas: Guías éticas sobre prioridades, inclusión y generación de evidencia*.

Ahora estamos muy complacidos de estar publicando nuestra segunda Guía, *Mujeres embarazadas y vacunas contra amenazas*

epidémicas emergentes: Orientación ética para la preparación, investigación y respuesta, escrita por el Grupo de Trabajo PREVENT.

Esta Orientación se benefició enormemente del Reporte sobre Zika y del trabajo continuo en PHASES. Además, gran parte del pensamiento fundamental sobre las mujeres embarazadas, la justicia y equidad y la ética en la investigación, tanto en PREVENT como en PHASES, se deriva de las bases comunes de *Second Wave Initiative*.

En todo este trabajo yace un tema compartido: las mujeres embarazadas no pueden ser ignoradas mientras las comunidades científicas y biomédicas continúan innovando y desarrollando medicinas y herramientas nuevas para mejorar la salud. Esta Orientación constituye una pieza fundamental en un conjunto creciente de trabajos, nuestras y de otras personas, para garantizar que las mujeres embarazadas se beneficien equitativamente de los avances en la biomedicina.

Ruth Faden, Ruth Karron, Carleigh Krubiner,
Maggie Little, Anne Lysterly

RECONOCIMIENTOS

El desarrollo de esta Orientación fue dirigido por las investigadoras principales del proyecto: Ruth Faden, Carleigh Krubiner y Ruth Karron, así como las coinvestigadoras Margaret Little y Anne Lyerly. Estamos muy agradecidas con todos los demás colegas del Grupo de Trabajo PREVENT: Jon Abramson, Richard Beigi, Alejandro Cravioto, Anna Durbin, Bruce Gellin, Swati Gupta, David Kaslow, Sonali Kochhar, Florencia Luna, Carla Sáenz, Jeanne Sheffield y Paulina Tindana. La Orientación verdaderamente es un producto colectivo de nuestro Grupo de Trabajo, que refleja la pericia diversa y los compromisos compartidos. También deseamos expresar nuestra gratitud por las contribuciones de la Dra. Abha Saxena (Coordinadora del Equipo Global de Ética en Salud de la Organización Mundial de la Salud), quien participó como asesora en la reunión de nuestro Grupo de Trabajo y en intercambios posteriores. Además, queremos agradecer a Kate O'Brien por su lectura cuidadosa de varios borradores de la Orientación y por sus útiles comentarios durante todo el proceso.

Esta Orientación se benefició con los comentarios y aportes de una amplia variedad de expertos que participaron en forma individual o grupal como asesores con los miembros del Grupo de Trabajo. Estas discusiones nos dieron una comprensión invaluable que fue crítica para dar forma al contenido de la Orientación y ayudó a garantizar que nuestras recomendaciones contaran con la evidencia más actualizada y las realidades prácticas en el desarrollo y distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias. Estamos agradecidos con todas las personas que compartieron su tiempo, conocimientos y experiencia para avanzar en esta Orientación,

entre ellas las siguientes: Jenn Braverman, Paula Bryant, Linda O. Eckert, MD, Jeremy Farrar, Peggy Hamburg, Wayne Koff, Nicole Lurie, Bonnie Maldonado, Sophie Matthewson, Flor Muñoz-Rivas, Åge Nærdal, Lisa Noguchi, Dawn O'Connell, Saad Omer, Walter Orenstein, Michael Pfeleiderer, Gregory A. Poland, MD, MACP, FIDSA, FRCP, Helen Rees, Annette Rid, Melanie Saville, Ajoke Sobanjo-ter Meulen y Adam Soble. Un agradecimiento adicional para Wing-yun Cheung, quien nos apoyó para reunir la mesa redonda durante el Congreso Mundial de Vacunas.

También damos las gracias a todos nuestros colegas que compartieron sus ideas y retroalimentación en las diferentes actividades y reuniones en donde compartimos algunas secciones del borrador de la Orientación, entre otros, los asistentes al Taller de Centro Ethox sobre el Diseño ético de ensayos de vacunas en infecciones emergentes, la Reunión Anual del 2017 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas en Obstetricia y Ginecología (IDSOG, por sus siglas en inglés), la Conferencia Anual del 2017 de la Sociedad Americana de Bioética y Humanidades (ASBH, por sus siglas en inglés), la segunda reunión del Grupo de Trabajo de los Servicios de Salud Humana de los Estados Unidos (U.S. HHS, por sus siglas en inglés) sobre la Investigación específica en mujeres embarazadas y mujeres lactantes (PRGLAC, por sus siglas en inglés), la Reunión Anual del 2017 de la Sociedad Americana de Medicina Tropical e Higiene (ASTMH, por sus siglas en inglés), la consulta sobre vacunas de ácidos nucleicos del Comité Asesor sobre desarrollo de vacunas de la OMS (PDVAC, por sus siglas en inglés), el Congreso Mundial de Vacunas del 2018, la Conferencia Anual del 2018 sobre Investigación en

Vacunología y el Retiro de Primavera del 2018 del Instituto Berman de Bioética de la Universidad Johns Hopkins y la Escuela Carey de Derecho de la Universidad de Maryland.

Esta Orientación se fundamenta en un primer grupo de recomendaciones desarrolladas con este patrocinio, específicamente en el contexto del virus del Zika: “Agenda de investigación sobre la vacuna contra el virus del Zika y mujeres embarazadas: Guías éticas sobre prioridades, inclusión y generación de evidencia”. Agradecemos profundamente a los coautores de nuestro informe sobre el Zika que colaboraron en el Grupo de Trabajo sobre ética en la investigación sobre el Zika y el embarazo (Allison August, Nancy Kass, Ricardo Palacios, Alexander Precioso, Beatriz da Costa Thomé), así como a más de 60 personas que nos asesoraron durante el desarrollo de la guía sobre el Zika.

Agradecemos enormemente a los miembros de nuestro equipo y el personal del proyecto, que nos dieron un apoyo tremendo en la investigación y asuntos administrativos desde las etapas iniciales del proyecto y hasta el último borrador de la Orientación. Un agradecimiento especial para Elana Jaffe y Marisha Wickremsinhe, quienes dedicaron incontables horas revisando la literatura, organizando las llamadas y reuniones para consultas, apoyando las reuniones del Grupo de Trabajo y trabajando con el equipo a lo largo de múltiples iteraciones de la orientación, entre muchos otros aportes que

son demasiado numerosos para mencionar aquí. Agradecemos además a Rachel Fabi, Kelly Whalen, Amelia Hood y los equipos de comunicaciones y administrativos en la Universidad Johns Hopkins, la Universidad de Carolina del Norte y la Universidad de Georgetown, quienes apoyaron este trabajo.

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Laura Johnson por su hermoso trabajo de diseño de este reporte; así mismo, a Kelly Heuer por el desarrollo del estilo inicial para las guías y también por ayudarnos a elaborar la visión para el diseño del logo. Agradecemos además a Jessie Orlich por la traducción del documento, y los comentarios y las correcciones adicionales Carla Saenz del Programa Regional de Bioética de la Organización Panamericana de la Salud (OPS); Alba María Roperero, Martha Velandia y Alba Vilajeliu del Programa de Inmunización de la OPS; y a Diana Salmún, cuyo apoyo fue movilizado por el Programa de Bioética de FLACSO - Argentina (Centro Colaborador de la OPS).

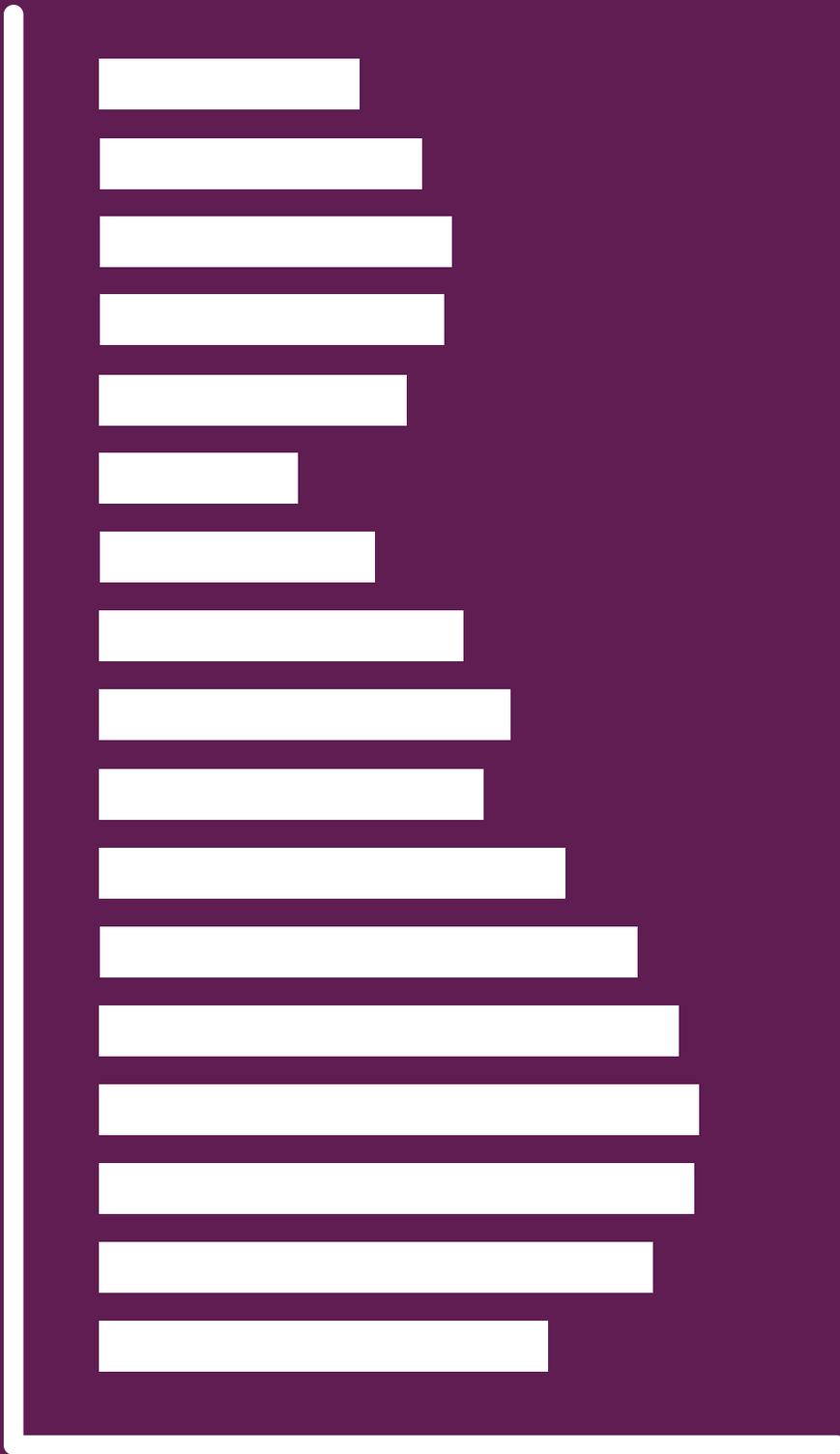
Esta obra no hubiera sido posible sin el apoyo económico de *The Wellcome Trust*. Estamos agradecidos con Dan O’Connor, Katherine Littler y João Rangel de Almeida por apoyar nuestro trabajo y por su retroalimentación en diversas etapas del proyecto. También deseamos expresar nuestro agradecimiento a Jeremy Farrar por su entusiasmo e interés en nuestro trabajo y por sus consejos.

ACRÓNIMOS

ACOG	American College of Obstetrics and Gynecology (Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología*)	FA	Fiebre amarilla
ASBH	American Society for Bioethics and Humanities (Sociedad Americana de Bioética y Humanidades*)	FDA	U.S. Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicinas de los Estados Unidos*)
ASTMH	American Society of Tropical Medicine and Hygiene (Sociedad Americana de Medicina Tropical e Higiene*)	GAIA	Global Alignment of Immunization safety Assessment in Pregnancy (Alineación Global de Evaluación de Seguridad de Inmunizaciones en el Embarazo*)
AVAREF	African Vaccine Regulatory Forum (Foro Africano de Regulación de Vacunas*)	Gavi	Gavi, the Vaccine Alliance (Gavi, la Alianza de Vacunas) [anteriormente Global Alliance for Vaccines and Immunisations (Alianza Global de Vacunas e Inmunizaciones*)]
BARDA	U.S. Biomedical Advanced Research and Development Authority (Autoridad Biomédica de Investigación y Desarrollo Avanzados de los Estados Unidos*)	GMP	Global Malaria Program (Programa Global de Malaria [de la OMS]*)
CDC	U.S. Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de los Estados Unidos*)	HHS	U.S. Department of Health and Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos*)
CEPI	Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (Coalición para la Innovación en la Preparación de Epidemias*)	I&D	Investigación y desarrollo
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences (Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas*)	IDSOG	Infectious Diseases Society for Obstetrics and Gynecology. (Asociación de Enfermedades Infecciosas en Obstetricia y Ginecología*)
CNAEFIS	Chinese National Adverse Events Following Immunization System (Sistema de Información Nacional Chino de Eventos Adversos Posvacunales*)	IOM	U.S. Institute of Medicine (Instituto de Medicina de los Estados Unidos*)
DCVRN	Developing Country Vaccine Regulators' Network (Red de Reguladores de Vacunas en Países en Desarrollo*)	IVBD	Immunization, Vaccines, and Biologicals Department (Departamento de inmunización, vacunas y biológicos [de la OMS]*)
EAPV	Eventos adversos posvacunales	JPEG	Joint Pregnancy Expert Group on Maternal Immunization (grupo experto propuesto de la OMS sobre embarazo e inmunización materna*)
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicinas*)	JTEG	WHO Joint Technical Expert Group (JTEG) on Malaria Vaccines in Pivotal Phase 3 Evaluation (Grupo experto técnico conjunto de la OMS (JTEG) sobre la evaluación de vacunas contra la malaria en estudios esenciales de fase 3*)
ESPA	Estudios de seguridad posteriores a la autorización		

MPAC	Malaria Policy Advisory Committee (Comité Asesor de Políticas en Malaria[de la OMS]*).	PRISM	Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (Monitoreo rápido de seguridad de inmunización posterior a la autorización*)
MSF	Médecins Sans Frontières (Médicos Sin Fronteras)	Red PARF (PANDRH)	Red Panamericana de Armonización de Regulaciones Farmacéuticas
NIH	U.S. National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos*)	RITAG	Regional Immunization Technical Advisory Groups (Grupos Técnicos Asesores Regionales en Inmunización*)
NITAG	National Immunization Technical Advisory Groups (Grupos Nacionales Asesores Técnicos en Inmunización*)	SAGE	WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization (Grupo Asesor Estratégico de Expertos la OMS (SAGE) en Inmunización*)
NRA	National Regulatory Authority (Autoridad Reguladora Nacional*)	SGB	Síndrome de Guillain-Barré
ODM	Objetivos de Desarrollo del Milenio	STAGE	Proposed WHO Strategic Technical Advisory Group of Experts on Maternal, Newborn, Child, and Adolescent Health (Grupo Asesor Estratégico y Técnico Propuesto de Expertos en salud materna, neonatal, infantil y adolescente de la OMS*)
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible	Tdap	Tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Vacuna contra el tétanos, la difteria y la tosferina acelular*)
OMS	Organización Mundial de la Salud	TPP	Targeted Product Profile (Perfiles de productos específicos*)
OPS	Oficina Panamericana de la Salud	UNICEF	United Nations Children's Fund (Fondo de las Naciones Unidas para la Niñez*)
ORWH	NIH Office of Research on Women's Health (Oficina de Investigación en Salud de la Mujer de NIH*)	VAERS	U.S. Vaccine Adverse Event Reporting System (Sistema de los Estados Unidos para el Reporte de Eventos Adversos en Vacunas*)
PDVAC	WHO Product Development for Vaccines Advisory Committee (Comité Asesor de la OMS para el desarrollo de productos para vacunas*)	VSR	Virus sincicial respiratorio
PHASES	Pregnancy and HIV/AIDS: Seeking Equitable Study (Proyecto de NIH sobre embarazo y VIH/SIDA: buscando el estudio equitativo*)	ZIKV	Zika Virus (Virus del Zika*)
PPC	Preferred Product Characteristics (Características preferidas del producto*)		
PREVENT	Pregnancy Research Ethics for Vaccines, Epidemics, and New Technologies (Ética en la investigación en el embarazo para vacunas, epidemias y nuevas tecnologías*)		
PRGLAC	HHS Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women (Grupo de HHS sobre investigación específica para mujeres embarazadas y mujeres lactantes*)		

* = por sus siglas en inglés



RESUMEN EJECUTIVO

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.

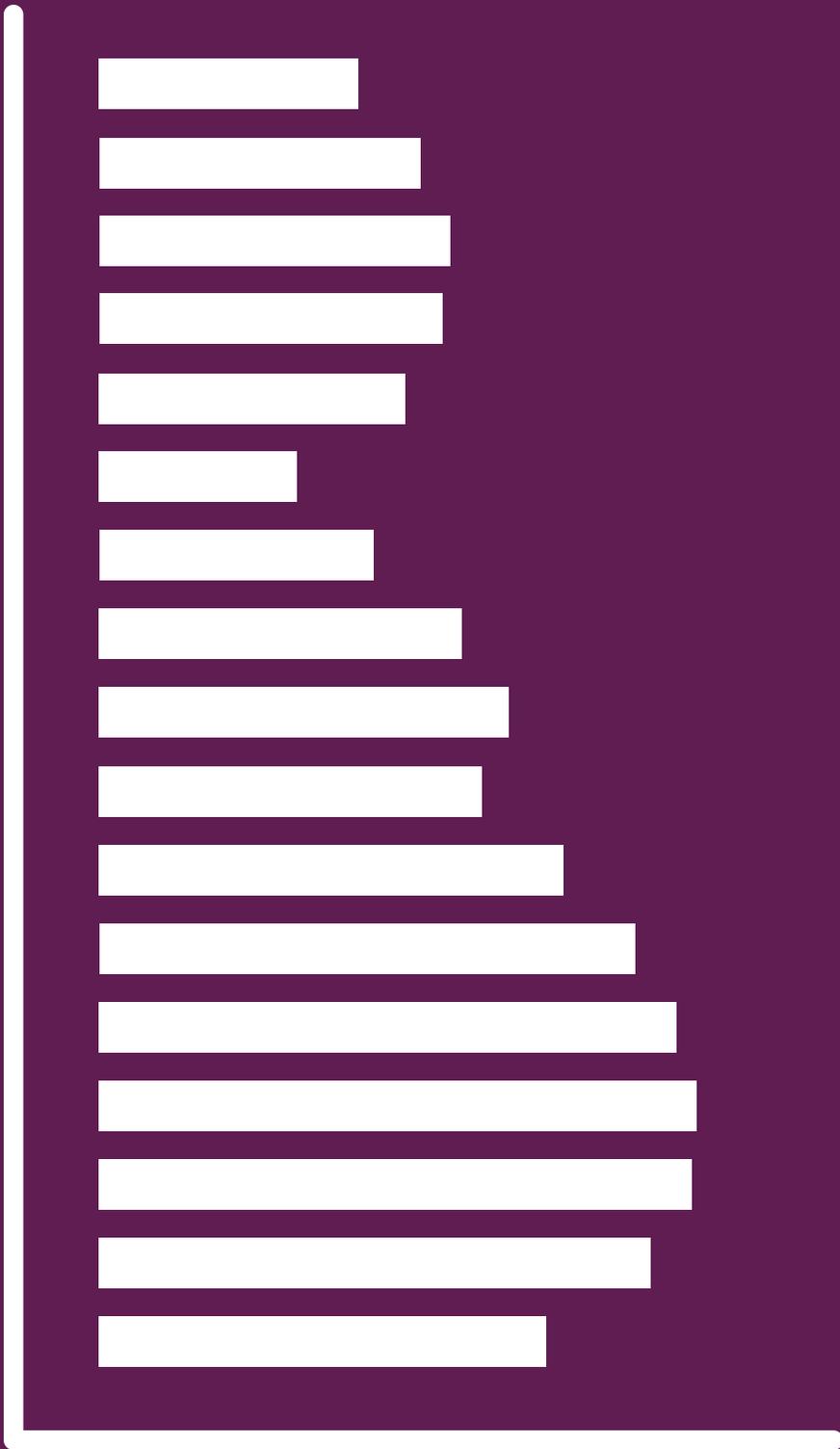
RECOMENDACIÓN 22

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.



ORIENTACIÓN

INTRODUCCIÓN

Esta orientación aborda una brecha crítica en la respuesta con vacunas a nivel global ante los patógenos emergentes y reemergentes – las necesidades de las mujeres embarazadas y su progenie.

Hace un siglo, la pandemia de la influenza española de 1918-1919 infectó a casi un tercio de la población del mundo, matando entre 50 y 100 millones de personas.¹ Más recientemente, el virus del Ébola, la fiebre de Lassa y el virus del Zika han devastado a poblaciones más pequeñas. Cada una de estas epidemias pone de manifiesto cómo los brotes de enfermedades infecciosas pueden afectar severamente, y a veces en forma distinta, los intereses de salud de las mujeres embarazadas y su progenieⁱ En el caso de la influenza, la enfermedad del Ébola y la fiebre de Lassa, las mujeres embarazadas tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir una enfermedad grave y muerte, en comparación con la población general, con consecuencias devastadoras para su progenie^{2, 3, 4} Por ejemplo, la infección por el virus del Ébola en el embarazo no solo representa un riesgo materno grave de muerte, sino que casi el 100% de los fetos o neonatos mueren.³ Otros patógenos que causan una enfermedad menos severa en los adultos sanos pueden tener riesgos asociados significativos para el feto en desarrollo. Como consecuencia de la epidemia del virus del Zika en los años 2016 y 2017,

ahora sabemos demasiado bien que hasta los patógenos asociados a una enfermedad leve en las mujeres embarazadas pueden causar daños congénitos devastadores.^{5, 6} Independientemente de si un patógeno representa o no mayores riesgos de daños asociados a la enfermedad en el embarazo, la infección en las mujeres embarazadas siempre tiene el potencial de impactar 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 apoyo cada vez mayor hacia la inmunización materna y los esfuerzos para desarrollar ciertas vacunas dirigidas específicamente a las mujeres embarazadas, la amplia mayoría de nuevas vacunas rara vez se diseñan con las mujeres embarazadas en mente.^{7, ii} 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 seguridad y eficacia en el embarazo. Como resultado, en muchos brotes y epidemias se ha negado a las mujeres

i. Si bien es cierto que hay personas que no se identifican como mujeres y pueden quedar embarazadas, usamos la palabra “mujeres” a lo largo de este documento considerando que las personas transgénero y no conformes con el género se enfrentan a barreras que, aunque igualmente sustanciales y problemáticas, son diferentes a las de las personas que participan en las investigaciones clínicas. Tales barreras se salen del alcance de este informe. Usamos el término progenie en este reporte para referirnos en forma amplia a los fetos y a cualquier persona que nace, cuyos intereses pueden verse afectados por la exposición intrauterina a patógenos o a la administración de vacunas.

ii. En los últimos años, cada vez ha habido más esfuerzos para desarrollar vacunas dirigidas exclusivamente a las mujeres embarazadas, tales como las vacunas contra el virus sincicial respiratorio (RSV) y los estreptococos del grupo B, con el fin de prevenir las enfermedades en la progenie. Estas vacunas experimentales son prometedoras para el primer grupo de vacunas autorizadas específicamente para el uso en el embarazo. Sin embargo, persisten retos para garantizar la inclusión adecuada de los intereses de las mujeres en las agendas de investigación y desarrollo dirigidas a la población más amplia.

embarazadas la oportunidad de recibir vacunas que les hubieran protegido a ellas y a su progenie.

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

Para garantizar que las necesidades de las mujeres embarazadas y su progenie se atiendan en forma equitativa, es necesario desarrollar abordajes nuevos para estar preparados en situaciones de salud pública, para ejecutar la investigación y desarrollo y en la distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias.

Esta Orientación fue desarrollada para ayudar a promover estos nuevos abordajes. 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 e investigación en vacunas. La Orientación también contó con información aportada por una amplia variedad de asesores expertos e interesados externos, además de una extensa revisión de la literatura científica y académica sobre las guías y regulaciones éticas internacionales relacionadas con la investigación con mujeres embarazadas. (Ver el Apéndice B para obtener más detalles sobre nuestro abordaje en el desarrollo de esta Orientación).

EL CONTEXTO PARA ESTA ORIENTACIÓN

La Orientación fue desarrollada en el contexto de tres cambios significativos en la bioética y en la ciencia y práctica en vacunas, que tienen el potencial de promover los intereses de salud de las mujeres embarazadas y su progenie. El primero es la concientización global creciente sobre el trato inequitativo de las mujeres embarazadas en la investigación en salud. El segundo es la inversión cada vez mayor en la inmunización materna de rutina para enfermedades endémicas. Y el tercero es el compromiso global creciente con el desarrollo y la distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias.

Cada vez más se reconoce que es inaceptable el incumplimiento de atender equitativamente los intereses de salud de las mujeres embarazadas en la investigación biomédica. La Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, por sus siglas en inglés), el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, por sus siglas en inglés) y diversas agencias federales en los Estados Unidos de América están abogando por la inclusión de los intereses de las mujeres embarazadas y su progenie en la investigación biomédica, al igual que una cantidad creciente de bioeticistas, entre ellos varios estudiosos en bioética de nuestro Grupo de Trabajo (ver el Prólogo).^{8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17}

A partir de estos avances significativos en el reconocimiento de la importancia de involucrar a las mujeres embarazadas en las investigaciones, han surgido cuatro principios éticos que se presentan en el Apéndice A.

Nuestra Orientación se construyó sobre estos principios, junto con los principios generales de la ética en salud pública, la ética en la investigación y la equidad de género.

Los esfuerzos sustanciales que se realizan actualmente para promover la inmunización materna también son importantes en esta Orientación, ya que pueden proteger a la madre y el bebé de las enfermedades endémicas y epidémicas. Entre estos esfuerzos están la promoción del uso de vacunas existentes, tales como las vacunas contra la influenza y contra el tétanos, la difteria y la tos ferina acelular (Tdap), el desarrollo de vacunas nuevas que se desarrollan a propósito para la inmunización materna, como aquellas contra el virus sincicial respiratorio y los estreptococos del grupo B, y la armonización de la evaluación de los resultados en la salud materna, fetal y neonatal.^{7, 18, 19, 20, 21, 22}

Dependiendo del patógeno, estas vacunas pueden prevenir la enfermedad en la madre y el feto durante el embarazo y también pueden proteger al bebé neonato por medio de la transferencia pasiva de anticuerpos maternos. El desarrollo de nuestra Orientación se ha beneficiado con el trabajo realizado para promover la inmunización materna de rutina y, a la vez, anticipamos que algunas de las recomendaciones que articulamos en el contexto de la inmunización materna contra las amenazas emergentes también serán aplicables a los esfuerzos de inmunización materna de rutina.

Otra consideración crítica para esta Orientación es el compromiso global creciente con la ética de la preparación y respuesta de salud pública en los contextos epidémicos y el compromiso global cada vez mayor con el desarrollo de vacunas para proteger contra los patógenos emergentes y reemergentes que amenazan a las poblaciones alrededor del

mundo.^{8, 23, 24, 25, 26, 27} Entre estos, hay novedades en los mecanismos de financiamiento, las actividades de investigación y la exploración de formas para simplificar los trámites reguladores y para atender los desincentivos del mercado. Es notable que muchas de estas actividades de coordinación global han incluido expresamente el compromiso del acceso equitativo, lo que la Coalición para la Innovación en la Preparación de Epidemias (CEPI, por sus siglas en inglés) ha articulado como asegurar que *“las vacunas correctas estén disponibles cuándo y dónde se necesitan para poner fin a un brote o prevenir una epidemia, que estén accesibles para todas las personas según sea necesario para lograr ese objetivo...”*^{18, 25, 29}

Los esfuerzos globales y locales también se han enfocado en mejorar la preparación para epidemias por medio del fortalecimiento de los sistemas de información, la vigilancia y la infraestructura necesaria para detectar y responder a estas emergencias de salud.

En forma colectiva, estas novedades en los esfuerzos e inversiones presentan oportunidades críticas para satisfacer mejor las necesidades de las mujeres embarazadas y su progenie.

Reconocemos que no siempre será fácil aprovechar al máximo estas oportunidades. Para algunos, será necesaria una nueva forma de pensar sobre las mujeres embarazadas y las vacunas. Para muchos, requerirá un compromiso de voluntad y recursos financieros. Rara vez, la promoción de la equidad 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.

LA ORIENTACIÓN

La Orientación empieza proponiendo una visión ambiciosa y se pronuncia a favor de su importancia moral. A continuación, especificamos 22 recomendaciones concretas, organizadas alrededor de tres áreas claves: preparación en salud pública, investigación y desarrollo y la distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias.

Las recomendaciones están dirigidas a una serie de actores, entre ellos, los formadores de políticas globales y nacionales, las autoridades reguladoras regionales y nacionales, los financiadores y patrocinadores, los fabricantes de vacunas, las instituciones de investigación, las redes de ensayos clínicos y los grupos de investigación, los investigadores individuales, los entes supervisores, los comités de ética en la investigación, las juntas asesoras comunitarias y las organizaciones de la sociedad civil. En cada recomendación, se especifica hacia quiénes está dirigida.

VISIÓN

Visualizamos 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 nuevas vacunas.

Las mujeres embarazadas tienen acceso a vacunas seguras, eficaces y accesibles para su protección y la de su progenie contra las amenazas patogénicas emergentes y reemergentes.

Cuando las poblaciones se ven amenazadas por patógenos nuevos o reemergentes, uno de los grupos que se ignora con mayor frecuencia es el de las mujeres embarazadas. Históricamente, las mujeres embarazadas y su progenie han sido excluidos de gran parte de las agendas de investigación y las estrategias de financiamiento para las vacunas contra las amenazas epidémicas. También se han visto excluidos de la gran mayoría de los estudios de investigación con vacunas, entre ellos muchos que tienen perfiles favorables de riesgo y beneficio, con implicaciones serias con respecto a su acceso futuro a vacunas seguras y eficaces durante los brotes y las epidemias.^{30, 32, iii}

Sin embargo, las mujeres embarazadas no son menos susceptibles que otras poblaciones a los daños de las enfermedades infecciosas emergentes. De hecho, muchos patógenos emergentes tienen morbilidad y mortalidad más severas en el embarazo. Entre ellas, están la fiebre de Lassa, el virus del Ébola, la influenza pandémica y el virus de la hepatitis E. Estos y otros patógenos, como el virus del Zika, también pueden causar la pérdida fetal y anomalías congénitas significativas. Aun cuando los daños de la infección en el embarazo sean similares a los daños en los adultos sin embarazo, la infección durante

el embarazo puede afectar dos vidas adversamente – la mujer y su futuro hijo – en vez de solo una.

Esta situación es abismalmente injusta para las mujeres embarazadas y su progenie y, desde el punto de vista de salud pública, es profundamente problemática. Ante la amenaza de brotes o epidemias, las mujeres embarazadas y su progenie tienen igual derecho a la protección de su salud que cualquier otro grupo de la población y, en muchos casos, la mejor protección es una vacuna. El impacto potencial en la salud pública de excluir a las mujeres embarazadas de los programas de vacunación es sustancial; cada año hay más de 200 millones de mujeres embarazadas alrededor del mundo.³²

Visualizamos un mundo en donde las mujeres embarazadas, al igual que otros grupos poblacionales, tienen vacunas seguras, eficaces y accesibles^{iv} para protegerles a ellas y a su progenie contra las amenazas patogénicas emergentes y reemergentes. Para lograr esta visión, las mujeres embarazadas deberán estar en la agenda cuando se toman las decisiones sobre inversiones y financiamiento y será necesario realizar esfuerzos concertados para obtener suficiente evidencia sobre la seguridad y eficacia en el embarazo de

iii. Muchos de los coautores de esta Orientación y otros han publicado, en otras partes, artículos sobre múltiples factores que han contribuido a la exclusión generalizada de las mujeres embarazadas de la investigación biomédica y las implicaciones de estas brechas en la investigación para el manejo apropiado de las necesidades clínicas de las mujeres embarazadas. Una excepción notable ocurrió durante la pandemia de influenza en el 2009, cuando las vacunas contra la influenza H1N1 fueron ampliamente recomendadas y usadas durante el embarazo, con estudios prospectivos de seguridad e inmunogenicidad concomitantes. Ver el Recuadro 4 para obtener más información sobre la vacuna H1N1 y el embarazo.

iv. Para “accesible”, adoptamos el concepto de las “Cinco A” [en inglés] de acceso introducido por Penchansky y Thomas, en donde el acceso implica: disponibilidad (availability), asequibilidad, aceptabilidad/adecuación, accesibilidad y acomodación. Esto último se refiere a los arreglos flexibles para el momento y la ubicación para proveer la atención, adaptados o acomodados a las circunstancias de los pacientes. Otros autores han agregado “sostenibilidad” y “abastecimiento adecuado” al concepto. [Nota de la traductora: En inglés, los cinco términos de Penchansky y Thomas empiezan con la letra “A”.]

las vacunas y las nuevas tecnologías para vacunas.

En el panorama actual de las vacunas, varias características atentan contra los intereses de las mujeres embarazadas. Muchos consideran actualmente que las opciones de inmunización para las mujeres embarazadas son extremadamente escasas, ya que se considera que solo las vacunas de subunidades o inactivadas son apropiadas para el uso durante el embarazo. Aunque haya varios candidatos que usan las plataformas actualmente "aceptables" para una enfermedad infecciosa emergente, no hay garantías de que alguna de ellas resulte ser exitosa. Además, en una epidemia emergente, el tiempo es fundamental. Con frecuencia, las vacunas de subunidades y muertas requieren varias dosis a lo largo del tiempo para inducir la inmunidad protectora.

En contraste, las vacunas vivas atenuadas requieren con frecuencia una dosis única para producir una inmunidad duradera. Sin embargo, históricamente han estado contraindicadas para el uso en el embarazo o se aconseja usarlas solo en el contexto de amenazas epidémicas extremas o bioterrorismo. Esto se debe a las preocupaciones sobre el riesgo teórico de que un virus de la vacuna que se multiplica sistémicamente podría cruzar la placenta para infectar al feto y producir eventos adversos en el embarazo y al nacimiento. Persiste la reticencia ampliamente generalizada a usar las vacunas vivas atenuadas en el embarazo y se prefieren otras plataformas de vacuna, a pesar de que no se han observado eventos adversos en el embarazo, fetales o neonatales

con la gran mayoría de las vacunas vivas atenuadas (ver el Recuadro 12).

Las tecnologías novedosas para vacunas, tales como las basadas en ácidos nucleicos y en vectores virales, representan una parte creciente de la cartera de productos en investigación y desarrollo para patógenos emergentes y reemergentes. Estas plataformas para vacunas pueden ofrecer ventajas significativas sobre otras plataformas más tradicionales, en particular a la luz de los brotes emergentes: pueden ser más rápidas de desarrollar, más baratas de fabricar, más fáciles de almacenar y transportar y tienen el potencial de estimular una inmunidad amplia y duradera. Pero se sabe poco sobre su seguridad en el embarazo. Si se les niega el acceso a las mujeres embarazadas a estas y otras vacunas novedosas debido a la evidencia insuficiente sobre la seguridad, podrían tener acceso solo a una vacuna inferior o, en el peor de los casos, a ninguna vacuna del todo.

Desde los puntos de vista de equidad y de la salud pública, esta situación es profundamente problemática. Salvo que se genere evidencia sobre la seguridad y eficacia de las tecnologías existentes y las novedosas para vacunas, solo se ampliarán las diferencias inequitativas y dañinas en el acceso a las vacunas durante las emergencias de salud pública entre las mujeres embarazadas y el resto de la población.

Y no solo se trata de las mujeres que saben que están embarazadas, sino que, por la ausencia de tal evidencia, están en desventaja todas las mujeres en edad fértil. Durante los brotes y las epidemias, en las

campañas de vacunación inevitablemente habrá exposiciones inadvertidas de mujeres en quienes se desconocía el embarazo al momento de la vacunación o que quedaron embarazadas en una ventana de tiempo relevante desde la inmunización. Es crítico que las mujeres y sus médicos cuenten con la mejor evidencia posible para comprender las implicaciones de tales exposiciones. Al no tener tal evidencia, las mujeres embarazadas que quedan expuestas inadvertidamente a una vacuna podrían presentar ansiedad innecesaria por la incertidumbre sobre los daños potenciales para su progenie y por no saber si pueden esperar que la vacuna les proteja contra la enfermedad.

Para garantizar que las mujeres embarazadas tengan vacunas seguras, eficaces y accesibles que les proteja a ellas y a su progenie en los brotes y las epidemias, será necesaria la generación de evidencia a partir de mujeres embarazadas que participan en investigaciones con vacunas. La investigación con mujeres embarazadas es moral y técnicamente compleja. Pero como señalamos en la introducción, cada vez más se reconoce que se puede llevar a cabo la investigación con mujeres embarazadas en forma ética, científica y médicamente responsable y que, de hecho, existe el imperativo ético y de salud pública de hacerla. En tanto que no se realicen los estudios con mujeres embarazadas, no se puede generar la evidencia necesaria para garantizar que las mujeres embarazadas tengan acceso a las vacunas en las emergencias de salud pública.

Además, la exclusión de las mujeres embarazadas de los ensayos con vacunas realizados en medio de una amenaza inminente puede negarles, injustificadamente, lo que podría ser la única o la mejor forma de protegerse a sí mismas y a su progenie de esa amenaza.³⁰ Entre más peligroso sea el patógeno, más importante será permitir que exista una oportunidad equitativa para participar en la investigación y garantizar el acceso al beneficio potencial que puede brindar.

En las recomendaciones planteadas a continuación, establecemos un camino hacia el logro de nuestra visión de un mundo en donde las mujeres embarazadas y su progenie se beneficiarán de las mejores vacunas posibles contra los patógenos emergentes y reemergentes; un mundo en donde las mujeres embarazadas son tratadas equitativa y respetuosamente y se evitan en forma segura los daños prevenibles para ellas y su progenie. Las recomendaciones se categorizan en tres áreas principales; I) Preparación: actividades que deben ser ejecutadas como parte de la preparación en salud pública para anticiparse a los brotes; II) Investigación y desarrollo: inclusión apropiada de los intereses de las mujeres embarazadas y su progenie en el desarrollo e investigación de vacunas contra las amenazas epidémicas emergentes y III) Distribución de vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias: asegurar que las mujeres embarazadas sean incluidas apropiadamente en las campañas de vacunación durante los brotes activos y las epidemias.

RECOMENDACIONES

I. 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 enfermedades infecciosas son esenciales para una respuesta apropiada y rápida ante las amenazas patogénicas emergentes. Conforme los países y sus socios continúan invirtiendo en el fortalecimiento de estos sistemas, cada uno de ellos debe capturar los indicadores relevantes de los resultados maternos, obstétricos y neonatales. Como se señaló en la *Guía para el manejo de asuntos éticos en los brotes de enfermedades infecciosas*, de la OMS, es crítico obtener información sobre estos indicadores para valorar las diferencias potenciales en el riesgo de infección, las formas de transmisión, los resultados y la respuesta a las intervenciones.⁸ Es igualmente crítico que estos sistemas estén integrados

con comunicación bidireccional de datos y señales. Salvo que esos sistemas puedan y logren “conversar” eficientemente entre sí, es probable que ocurran daños prevenibles a las mujeres embarazadas y su progenie.

La obtención de datos sobre la salud materna, obstétrica y neonatal puede favorecer los intereses de las mujeres embarazadas y su progenie en al menos tres formas. En primer lugar, la existencia de tasas basales sobre resultados específicos en el embarazo y el período posparto puede permitir la detección de un aumento significativo de los eventos adversos maternos, fetales o neonatales, lo que podría ser una señal de la presencia de amenazas de enfermedades infecciosas como factor causal posible. Esta capacidad es especialmente importante para los patógenos asociados a manifestaciones exclusivas o severas en el embarazo. Por ejemplo, el aumento significativo de ciertas malformaciones congénitas, como la microcefalia, podría señalar la presencia del virus del Zika circulante.

En segundo lugar, cuando las actividades de vigilancia ya han detectado un patógeno circulante en la población, los datos basales sobre la salud materna, obstétrica y neonatal pueden ayudar a determinar si el patógeno está causando daños adicionales específicos al embarazo o más severos. Sin embargo, esto será posible solo si los sistemas de vigilancia de las enfermedades infecciosas también capturan los indicadores relevantes. Si no se obtiene la información sobre la existencia de un embarazo o los resultados del embarazo en los reportes de caso de vigilancia, será difícil

o imposible valorar la morbilidad y mortalidad diferencial entre las mujeres embarazadas o los impactos fetales diferenciales. Por ejemplo, la falta de datos específicos al embarazo capturados en los esfuerzos de vigilancia de la enfermedad del Ébola fue un reto para la evaluación precisa de la carga de la enfermedad por el virus del Ébola en el embarazo.^{33, 34}

En tercer lugar, la existencia de tasas basales sobre los resultados maternos, del embarazo y neonatales puede ayudar a valorar las relaciones de riesgo potencial entre la vacunación y los eventos adversos. Sin tasas basales confiables, será difícil interpretar las señales potenciales de seguridad en un ensayo de vacunas o en un programa de inmunización y, por ende, será complejo determinar si hay suficiente razón para advertir contra el uso de la vacuna en el embarazo. Podría suceder que se excluya, quizás sin justificación, a mujeres embarazadas que de otro modo serían participantes en el ensayo, con base en un evento que podría no tener una relación con la vacunación sino

que es relativamente común en el embarazo (p.ej., la pérdida temprana del embarazo). Además, podría suceder que las mujeres que queden embarazadas durante un ensayo probablemente sean retiradas del estudio, un hecho que podría causar ansiedad sustancial injustificada y, en algunos casos, hacer que busquen cómo dar fin al embarazo por el temor al daño. Por otra parte, si el ensayo de la vacuna es exitoso y la vacuna se distribuye en un programa de inmunización contra un brote inminente o epidemia, a las mujeres embarazadas y su progenie se les podría negar los beneficios de la protección por la vacuna, con base en señales de seguridad falsas. De igual manera, si se les ofrece la vacuna a las mujeres embarazadas durante un brote o una epidemia y empiezan a reportarse eventos adversos en el embarazo, la incapacidad para interpretar la significancia clínica de estos eventos podría causar una situación en la cual las mujeres embarazadas no aprovechen y sean aconsejadas innecesariamente contra las inmunizaciones beneficiosas, debido a los temores sin fundamento de daños asociados a la vacunación.^{35, 36}

Recuadro 1: Retos y oportunidades asociados a la recolección de tasas basales

Hay muchos retos para obtener datos sobre indicadores importantes relacionados con el embarazo, tales como las definiciones conflictivas y sin estandarizar sobre los eventos adversos obstétricos y neonatales, las capacidades diferenciales de los sistemas de salud nacionales o subnacionales para detectar la prevalencia de condiciones relacionadas con el embarazo y la variabilidad en la prevalencia de estos eventos en las diferentes poblaciones. Las tasas de eventos adversos también pueden variar a lo largo de la gestación – un detalle que podría no ser capturado por los sistemas de información habituales – y el uso cada vez mayor de la ultrasonografía podría conducir a mayores tasas de detección de embarazos y de anomalías fetales. El aumento en el uso de la ultrasonografía además puede permitir la evaluación más frecuente de la semana de gestación, algo que es crítico para la evaluación precisa de muchos eventos adversos al nacimiento. El enfoque creciente en la expansión del acceso a la atención prenatal (APN) probablemente cause un aumento de la detección de eventos obstétricos, en particular porque el énfasis radica en ampliar tal atención a poblaciones marginadas.

La coordinación e integración entre los sistemas que capturan los eventos adversos en el embarazo y el parto con los que valoran las amenazas patogénicas también pueden ayudar a sopesar los riesgos relativos de los daños congénitos potenciales relacionados con la vacunación y los relacionados con la infección por el patógeno circulante; estas evaluaciones han influido en forma significativa en las decisiones sobre el uso de las vacunas en el embarazo.^{37, 38, 39, 40} Cuando se sabe poco sobre los efectos de un patógeno en el embarazo, las series de casos y los estudios de cohortes prospectivos adicionales podrían ser críticamente importantes, no solo para identificar las formas particulares de presentación de la enfermedad, sino para establecer definiciones claras y armonizadas de caso para los esfuerzos continuos de vigilancia. Por ejemplo, desde el inicio de la epidemia del Zika en América Latina, los estudios epidemiológicos dirigidos han permitido refinar y ampliar la definición de caso para el síndrome congénito por el virus del Zika.^{6, 41}

Las tasas de resultados obstétricos y neonatales adversos deben contextualizarse con la accesibilidad y utilización de la atención prenatal, la atención del parto por personas calificadas y otros indicadores que se sabe mejoran estos resultados. Entre los datos más difíciles pero importantes de obtener están los indicadores relacionados con la pérdida del embarazo (lo que también se conoce como aborto espontáneo, aborto natural, muerte fetal o parto de mortinato). Es importante señalar que la pérdida del embarazo en el primer trimestre es más común que la pérdida más adelante: se estima que el 80% de las pérdidas del embarazo ocurren en el primer trimestre.^{42, 43} Sin embargo, muchas de estas pérdidas tempranas no se reconocen o no se reportan. Los resultados de varios estudios y revisiones convergen en una tasa de pérdida

Algunos indicadores importantes:

Resultados en el embarazo y el parto (ta-sas)

- ▶ Aborto espontáneo o natural
- ▶ Muerte fetal o mortinato
- ▶ Nacimiento pretérmino
- ▶ Bajo peso al nacer
- ▶ Anormalidades congénitas
- ▶ Mortalidad neonatal

Resultados en la salud materna (tasas)

- ▶ Mortalidad materna
- ▶ Parto pretérmino y ruptura prematura de membranas pretérmino
- ▶ Eventos y condiciones obstétricas adversas, tales como: hiperémesis, hipertensión crónica, hipertensión gestacional, diabetes gestacional, preeclampsia, eclampsia, infección como infección urinaria o del tracto respiratorio superior, corioamnionitis, infección puerperal, trastornos de sangrado y de la coagulación, embolia pulmonar y morbilidad cardiovascular, tal como cardiomiopatía periparto.⁴⁶

temprana del embarazo entre los embarazos clínicamente reconocidos que varía entre el 15% y el 20%.^{44, 45} A pesar de lo anterior, es importante la vigilancia continua y el refinamiento de estos datos.

Dados estos retos, las tasas basales deben usarse con cuidado y deben incluir la justificación de la incertidumbre en tales estimaciones; por ejemplo, las diferencias geográficas, las estaciones, etnicidad, edad materna y la semana de la gestación, así como las limitaciones de los métodos utilizados para determinar estas tasas.³⁵

Existen, por otra parte, oportunidades nuevas para fortalecer estos esfuerzos de recolección de datos. Debido al énfasis continuo en mejorar los resultados maternos e infantiles en muchos países, lo que incluye buscar el logro de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM 4 y 5) y los Objetivos de Desarrollo Sostenible, ya se ha invertido para lograr capturar algunos de estos datos.⁴⁷ Por ejemplo, la Red Global de Investigación en Salud de la Mujer y el Niño [de los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés), Estados Unidos de América] lanzó un registro poblacional prospectivo de embarazos en 7 sitios en países de ingresos bajos y medios para establecer mejores sistemas de reporte sobre indicadores importantes de salud perinatal y en el embarazo.⁴⁸ En nombre de la Colaboración Brighton y otros, se han realizado esfuerzos significativos para armonizar las definiciones de caso de eventos obstétricos y neonatales que podrían presentarse con la inmunización en el embarazo y/o los estudios y programas de salud materna e infantil.⁴⁹ Asimismo, algunas aplicaciones (*apps*) relevantes, como mHealth y otras, debieran usarse según sea necesario en los esfuerzos sistemáticos de recolección de datos. Por ejemplo, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos lanzaron una plataforma de colaboración abierta distribuida (lo que se conoce como *crowdsourcing*) llamada "Pregsource" (<https://pregsource.nih.gov>).

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 tengan confianza en los beneficios de una vacuna y en su seguridad, así como en los beneficios de salud de las inmunizaciones en general. Se ha escrito mucho sobre cómo la confianza inadecuada en las vacunas conduce a la aceptación y uso subóptimos de vacunas seguras y eficaces.^{50, 51, 52} Los retos asociados a la confianza en las vacunas pueden ser especialmente pronunciados entre las mujeres embarazadas y sus proveedores de atención de la salud, dados los mensajes confusos y las preocupaciones sobre los daños fetales potenciales, la poca información disponible sobre la seguridad y la inmunogenicidad de las vacunas en el embarazo y el fenómeno, bien caracterizado, de la distorsión del riesgo en el embarazo.^{50, 53, 54} La aceptación y uso de inmunizaciones maternas ampliamente recomendadas ha sido muy inferior a lo ideal, tanto en los países de ingresos altos como en los de ingresos bajos.^{53, 55, 56, 57, 58}

Salvo que aumente la confianza entre las mujeres embarazadas y los profesionales de la salud que les prestan atención, persistirán estas tasas subóptimas de cobertura. Es necesario actuar ahora, antes de que se presente alguna emergencia de salud pública, para desarrollar y poner en práctica estrategias basadas en evidencia para aumentar la confianza profesional, comunitaria e individual en las inmunizaciones durante el embarazo en el contexto específico de los brotes y las epidemias.⁸

Recuadro 2: Factores determinantes de la indecisión o confianza en vacunas

Son muchos los factores que impulsan la confianza en las vacunas en general y más específicamente en el embarazo. El grupo SAGE de la OMS (que trabaja en la indecisión en vacunas) desarrolló un modelo de factores determinantes de “indecisión en vacunas” que fue estructurado alrededor de tres dominios: (1) influencias contextuales – tales como los papeles de la religión, la cultura, el género y el ambiente de los medios de comunicación masiva; (2) las influencias individuales y grupales – tales como las percepciones personales de los riesgos y beneficios de las vacunas, las experiencias e interacciones con los proveedores de servicios de atención de la salud y las influencias de los miembros de la familia y los colegas y compañeros y (3) asuntos específicos a la vacuna y a la vacunación – que implican aspectos específicos relacionados con las características de una vacuna y cómo se administra.^{50, 51}

Siempre que sea posible, estos esfuerzos deben aprovechar y contribuir con esfuerzos similares en el contexto de la inmunización materna de rutina, ya que es probable que los factores que impulsan la confianza en las vacunas sean similares. La OMS y PATH, con el apoyo de la Fundación Gates y los Centros de Prevención de las Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés), están desarrollando recursos y guías sobre cómo promover la confianza en las vacunas entre las mujeres embarazadas, con un énfasis en la introducción de la vacuna de la influenza en las madres en los países de ingresos bajos y medios y en la planificación para la introducción de vacunas maternas en las últimas fases del desarrollo clínico.⁵⁹ Entre los recursos disponibles están un ejemplo del protocolo para evaluar la concientización y aceptación de la inmunización materna contra la influenza entre los trabajadores de atención de la salud, las mujeres en edad fértil y sus parejas.⁶⁰ Otros ejemplos de recursos son una guía regional de campo para la inmunización materna y neonatal, desarrollada por la OPS, y cajas de herramientas de comunicación sobre inmunización para los proveedores de servicios de salud, desarrolladas por el Colegio

Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos.^{61, 62} Será necesario adaptar y ampliar estos recursos para atender el contexto específico de los brotes y las epidemias.

El desarrollo y la implementación de estrategias basadas en evidencia requerirán un compromiso constante con las mujeres embarazadas, sus profesionales de atención de la salud y otras partes interesadas. También será necesario invertir en investigación empírica en las ciencias sociales, para comprender mejor los factores que impulsan la confianza en las vacunas en los diferentes ambientes culturales, en el contexto específico del embarazo, los brotes y las epidemias, así como los recursos para implementar y evaluar las intervenciones basadas en evidencia que se apoyan en tal investigación.

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

Es crítica la comunicación sobre vacunas específicas, sus riesgos, los beneficios asociados y las recomendaciones de uso, para lograr una respuesta efectiva ante un brote o una epidemia. Esto es todavía más cierto en el embarazo, donde la distorsión del riesgo es una característica prominente en la evaluación del riesgo, tanto a nivel profesional como personal.^{44, 63, 64} Existen varios recursos para comunicar estratégicamente el riesgo de vacunas y, con alguna adaptación, pueden ser útiles para mejorar la comunicación y mitigar estas inquietudes específicas al embarazo.^{65, 66, 67, 68, 69} A continuación, comentamos algunas estrategias de comunicación específicas al embarazo que debieran ser desarrolladas para tres contextos distintos.

La comunicación sobre ensayos clínicos con vacunas y los hallazgos en las investigaciones

La necesidad de una comunicación efectiva y contextualizada empieza con la primera evidencia generada en los estudios no clínicos y los ensayos clínicos. Lo anterior incluye los hallazgos en los estudios de vacunas que incluyeron a mujeres embarazadas, los estudios de vacunas con mujeres en edad fértil que pudieron haber recibido la administración inadvertida de vacunas durante el embarazo y los estudios de toxicología del desarrollo usando diversos modelos en animales. Dado que el público probablemente estará interesado en conocer cualquier señal y hallazgo clínicamente relevante sobre la seguridad y eficacia de una vacuna en el

embarazo, será insuficiente comunicar eficaz y oportunamente los hallazgos a las autoridades reguladoras, los formadores de políticas y los proveedores de servicios de salud, aunque esto es crítico. También es necesario desarrollar planes para la comunicación efectiva al público en general, usando los medios de comunicación tradicionales y los medios sociales (ver el Recuadro 3).⁷⁰ El plan de comunicación debe incluir cualquier hallazgo sugestivo de eficacia y seguridad en el embarazo. Además, debe garantizar que los hallazgos de eventos adversos se contextualicen con las tasas basales para estos resultados y con los daños potenciales de la infección para las mujeres embarazadas y su progenie. Así mismo, las comunicaciones deben ser transparentes con respecto a la evidencia disponible sobre el uso de una vacuna en particular en el embarazo, debido a que las decisiones sobre su uso podrían tomarse relativamente temprano en el proceso de desarrollo clínico.^{54, 68, 69}

La comunicación de las recomendaciones de la vacuna en el embarazo

Durante los brotes y las epidemias, las autoridades de salud pública, los entes emisores de recomendaciones y las organizaciones profesionales determinarán si debe administrarse una vacuna durante el embarazo y, si así fuera, si la recomendación es específica para algún trimestre del embarazo. Quienes definen esta determinación deben comunicar la recomendación y las razones que la apoyan lo más claramente posible a los proveedores de servicios de atención de la salud, las comunidades afectadas y las mujeres embarazadas.⁸

Si la recomendación es que se ofrezca la vacuna a las mujeres embarazadas, el plan de comunicación debe ser claro con respecto a los beneficios de la inmunización, cualquier riesgo

Recuadro 3. La comunicación con los medios y usando los medios de comunicación masiva

Es necesario la participación de los medios de comunicación masiva tradicionales y nuevos, antes y durante los brotes. Los medios de comunicación masiva juegan un papel crítico en brindar información al público en tiempo real sobre la epidemia y la respuesta; además, con frecuencia también reportan los hallazgos de las investigaciones. La planificación de la comunicación sobre los riesgos puede incluir ejercicios en tableros para capacitar a los periodistas, editores y grupos editoriales sobre las tasas basales de eventos adversos obstétricos y neonatales, para mitigar las historias sensacionalistas y evitar la atribución falsa de eventos adversos al uso de la vacuna. Esta estrategia fue puesta en práctica en forma exitosa por la Oficina Nacional de Programas de Vacunación de los Estados Unidos en la campaña para vacunar a mujeres embarazadas durante la pandemia del virus H1N1 en el 2009.

conocido para las mujeres embarazadas y su progenie y por qué los beneficios anticipados superan estos riesgos. Al explicar por qué se recomienda el uso de la vacuna en el embarazo, el plan de comunicación debe tomar en cuenta las bajas tasas de confianza en las vacunas entre las mujeres embarazadas y las comunidades en donde viven, así como la ansiedad del público con respecto a los brotes y las epidemias. De igual manera, el plan de comunicación debe considerar el papel crítico que tienen los proveedores de servicios de atención de la salud para aumentar la probabilidad de aceptación de una vacuna.^{71, 72} Los proveedores de servicios de atención de la salud tendrán conocimientos y actitudes diferentes sobre la inmunización en el embarazo y, aunque conozcan tales recomendaciones, es frecuente que no las cumplan.^{73, v}

Si la recomendación es que no se le debe ofrecer el acceso a una vacuna a las mujeres embarazadas, el plan de comunicación debe tomar en cuenta los temores y preocupaciones sobre la amenaza patogénica que las mujeres

embarazadas comparten con el resto de la población y debe incluirse información sobre cuáles alternativas están disponibles, si las hay, para las mujeres embarazadas que ahora deben enfrentar el brote o la epidemia sin el beneficio de una vacuna que pueda protegerles a ellas y a su progenie.

Los planes de comunicación también deben anticipar la probabilidad de exposiciones inadvertidas durante el embarazo para cualquier vacuna que se ofrece a mujeres en edad fértil. Debe brindarse la información sobre la evidencia disponible de los riesgos potenciales de haber sido expuesta a la vacuna durante el embarazo. Esto ayudará a las mujeres embarazadas y sus médicos a tomar decisiones mejor informadas con respecto a las opciones de manejo clínico.

Comunicación de los eventos adversos en el embarazo durante la respuesta a un brote

Cuando se incluye a mujeres embarazadas en la administración de vacunas como respuesta ante un brote o una epidemia,

v. Para las vacunas autorizadas, actualmente existen mecanismos nuevos para incluir evidencia y recomendaciones mejor matizadas y más contextualizadas sobre el uso de la vacuna en el embarazo en las etiquetas del producto y los documentos del empaque, en particular acatando la disposición sobre el etiquetado en el embarazo y la lactancia de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos.

Recuadro 4. Las mujeres embarazadas y la inmunización contra la influenza

Se considera que las mujeres embarazadas son una población prioritaria para la inmunización contra la influenza, debido a que ellas y su progeñie tienen un mayor riesgo de complicaciones a causa de la influenza, tales como una enfermedad grave e incluso la muerte. A pesar de que las recomendaciones para la vacunación de rutina contra la influenza durante el embarazo se establecieron hace mucho tiempo, la cobertura de la inmunización sigue siendo baja entre las mujeres embarazadas. Durante la estación reciente de la influenza del 2017-2018, solo el 35.6% de las mujeres embarazadas en los Estados Unidos habían recibido la vacuna hasta noviembre del 2017 – una disminución significativa con respecto a los años anteriores, cuando la cobertura fue más cercana al 50%.^{75, 76, 55} Aunque es difícil indicar con exactitud sobre las causas específicas de esta menor aceptación y uso de la vacuna contra la influenza en el 2017, un factor contribuyente podría haber sido un estudio del 2017 que enfatizó una posible asociación entre el aborto espontáneo y las vacunas contra la influenza, así como la respuesta de los medios de comunicación masiva ante la divulgación de estos hallazgos.^{77, 78, 79} ACOG y los CDC rápidamente publicaron declaraciones sobre las limitaciones del estudio y reafirmaron la importancia, tanto clínica como de salud pública, de continuar la inmunización contra la influenza en el embarazo, pero los titulares sobre la posible “asociación” con el aborto espontáneo hicieron que el público se preocupara.^{80, 81, 82} Este ejemplo resalta los retos al comunicar eficazmente los hallazgos nuevos que pueden señalar riesgos potenciales asociados a la vacuna durante el embarazo, el papel central de los medios de comunicación masiva como intermediario con el público y las limitaciones de las prácticas actuales para emitir mensajes al público sobre la aceptación y uso recomendados de las vacunas en el embarazo. Es necesario un mayor esfuerzo para determinar las modalidades y plataformas óptimas, de modo que las organizaciones profesionales y los medios de comunicación masiva principales comuniquen a los proveedores de servicios de atención en salud y a las mujeres embarazadas, en forma responsable y efectiva, los mensajes sobre el riesgo del uso de vacunas durante el embarazo.

el plan de comunicación para la campaña de vacunación debe anticipar que pueden presentarse eventos adversos relacionados con el embarazo en el transcurso de la campaña. Es posible que un evento adverso sea el resultado de la administración de la vacuna. Sin embargo, como se comentó en la Recomendación 1, muchas cosas pueden fallar a lo largo del embarazo y en el primer año de la vida y algunas de estas se podrían atribuir inapropiadamente a la vacuna. El mal manejo de la comunicación sobre el riesgo de eventos adversos sospechados específicos al

embarazo durante un brote o una epidemia puede causar daños significativos a las mujeres embarazadas y su progeñie, tal como la decisión de las mujeres de no usar las vacunas beneficiosas o de buscar innecesariamente la forma de terminar un embarazo deseado.⁷⁴ Por lo tanto, una mejor práctica crítica para comunicar los hallazgos relacionados con la vacuna sobre eventos específicos al embarazo es asegurar que cualquier reporte de un resultado adverso en el embarazo o al nacimiento que ocurra durante la respuesta a la epidemia se interprete a la luz de la mejor

información sobre las tasas basales de eventos adversos obstétricos y neonatales. También debe señalarse que no se conoce la causa en un alto porcentaje de eventos adversos en el embarazo. Además, cualquier hallazgo se debe presentar con el tipo, la severidad y la frecuencia de los eventos adversos y neonatales que se sabe son causados por la infección con el patógeno de tipo salvaje.

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; científicos de investigación básica; financiadores

Actualmente hay una serie de esfuerzos en curso para avanzar nuestra comprensión científica sobre el sistema inmune humano, con el fin de desarrollar vacunas y agentes biológicos mejores y diseñados racionalmente. 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 para abordar críticamente el desarrollo y la identificación de vacunas nuevas cuyo uso sea seguro y eficaz en el embarazo. Por ejemplo, el proyecto *Humans Vaccines Project* lanzó un programa de reglas de inmunogenicidad, para examinar los mecanismos subyacentes que son necesarios para generar respuestas inmunes apropiadas y duraderas contra las enfermedades infecciosas y el cáncer, a lo largo de todo el espectro

de edad y en diversas poblaciones.⁸³ Este proyecto presenta una oportunidad importante para explorar cómo y por qué las vacunas pueden funcionar en forma diferente durante el embarazo.

También es necesario realizar más estudios para comprender la dinámica específica de las interacciones de las células inmunes en la interfaz maternofetal. Es importante señalar que, en junio del 2018, los NIH anunciaron el financiamiento de propuestas para estudios que identifiquen y definan los mecanismos inmunes durante el embarazo normal y que exploren los mecanismos de las respuestas inmunes desencadenados por infecciones o vacunas durante el embarazo.⁸⁴ Esperamos que este y otros apoyos de financiamiento estimulen aún más la investigación en este campo.

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).

La investigación, el desarrollo y la distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias se llevan a cabo en el contexto de los intereses legales y financieros de quienes desarrollan y fabrican las vacunas. Los desarrolladores y

fabricantes de vacunas ya se enfrentan a retos e incertidumbres significativas en el mercado al buscar productos dirigidos a los patógenos emergentes y reemergentes.²⁶ Estos retos pueden ser todavía más complicados cuando los productos para vacunas se estudian en mujeres embarazadas y si al final se les ofrecen a ellas, ya que podrían existir mayores inquietudes de responsabilidad legal y financiera con esta población.⁸⁵

En algunos escenarios, ya existen algunos mecanismos para estimular el desarrollo de productos biomédicos beneficiosos que probablemente no generarán ganancias. Otros programas protegen contra las preocupaciones de responsabilidad cuando los productos se usan en ciertos contextos, como en las emergencias de salud pública o en ciertas poblaciones especiales, por ejemplo, en los niños. Estos y otros programas nuevos de incentivos deben incluir intencionalmente las necesidades e intereses de las mujeres embarazadas.

Después de la crisis con el virus del Ébola en el año 2014, el clamor para lograr un fondo que financiara una vacuna global condujo a la creación de la Coalición para la Innovación en la Preparación de Epidemias (CEPI, por sus siglas en inglés), para estimular, facilitar y financiar el desarrollo de vacunas contra las amenazas patogénicas emergentes – muchas de las cuales probablemente no serían desarrolladas con solo los incentivos del mercado.^{26, 86} El enfoque principal de CEPI es eliminar los riesgos en el desarrollo de vacunas para las enfermedades infecciosas emergentes y se comprometió a trabajar con la industria, los reguladores y otros entes para lograr que las vacunas se desarrollen, autoricen y lleven hasta las personas que las necesitan. Por esto, CEPI puede jugar un papel decisivo en asegurar que las mujeres embarazadas y su prole se beneficien en forma equitativa de

estos esfuerzos e inversiones, junto con otras poblaciones.

Existen otros mecanismos con éxito internacional comprobado para incentivar el desarrollo de productos (ver el Recuadro 5). Algunos tienen el potencial de reducir los costos del desarrollo, aumentar la sostenibilidad financiera y cultivar el reconocimiento y la lealtad de marca en forma temprana, lo que en última instancia beneficia la participación en el mercado y estimula el desarrollo de productos para quienes los necesitan.^{87, 88} Conforme se exploran estos mecanismos y se aprovechan para promover el desarrollo de vacunas contra los patógenos emergentes, se deberá prestar una especial atención a los productos que sean adecuados para su uso en el embarazo.

Al mismo tiempo, será crítico atender los desincentivos con respecto a los riesgos legales y financieros de administrar las vacunas durante el embarazo. En el contexto de los

Recuadro 5: Mecanismos de incentivos para estimular la investigación y el desarrollo

- ▶ Exoneración de tarifas reguladoras
- ▶ Revisión reguladora prioritaria y/o bonos
- ▶ Aprobación reguladora acelerada
- ▶ Créditos tributarios por investigación y desarrollo
- ▶ Ser el primero en el mercado o entrada más temprano al mercado
- ▶ Ampliación y/o mayor duración de exclusividad en el mercado
- ▶ Revisión expedita de la patente
- ▶ Ampliación y/o mayor protección activa de la patente
- ▶ Compromisos de compra por adelantado y otros programas para la compra garantizada del producto

estudios de investigación sobre vacunas, los seguros para ensayos clínicos, indemnizaciones y programas de compensación pueden mitigar esos riesgos, al anticipar y cubrir las posibles lesiones relacionadas con la investigación que pudieran ocurrir en la mujer embarazada, el feto y el niño que nace posteriormente de ese embarazo. Algunos programas existentes, establecidos para los Estados Unidos por la Ley de Preparación Pública y ante Emergencias, protegen a las personas y las entidades de reclamos por responsabilidad cuando las vacunas cubiertas se administran en ensayos clínicos o por medio de esfuerzos de respuesta a emergencias.^{89, 90} Esta ley también estableció un programa de medidas correctivas de compensación por lesiones, que compensa a cualquier persona, como las mujeres embarazadas y su progeñe que estaba *in utero* al momento de la administración de la vacuna y que presentan ciertas lesiones físicas serias y especificadas a causa de recibir las vacunas cubiertas.

En los últimos años, se ha solicitado el establecimiento de un sistema global de compensación por lesiones causadas por vacunas, para combatir “el espectro de las lesiones por vacunas”, reafirmando en particular el impacto que los programas de compensación pueden tener sobre el desarrollo de vacunas en el contexto de las emergencias en salud pública.^{91, 92} Más allá de los beneficios asociados a la mitigación de las preocupaciones por responsabilidad, los especialistas han señalado que los sistemas de compensación sin culpa por eventos adversos atribuibles a la inmunización ofrecen valores intrínsecos e instrumentales adicionales:

- (1) ofrecen compensación a las personas que presentan lesiones asociadas a vacunas;
- (2) pueden abordar las inequidades inherentes a los mecanismos de compensación por

lesiones asociadas a vacunas que dependen de litigio (en particular, cuando muchos de los afectados tienen pocos recursos para continuar las demandas legales) y (3) la literatura en salud pública sugiere fuertemente que los sistemas de compensación sin culpa aumentan la confianza pública en la vacunación.⁹³ La OMS, con el apoyo de socios en CEPI, el Foro Económico Mundial y el Instituto de Salud Global de Harvard, actualmente está explorando el establecimiento de un programa de compensación sin culpa que específicamente cubriría los eventos adversos serios que podrían resultar por el uso de vacunas no autorizadas para enfermedades emergentes con potencial epidémico. Alentamos a quienes están trabajando en este mecanismo de compensación para que exploren cómo este programa puede incluir características que sean específicas para la administración de vacunas en el embarazo, tales como permitir que haya dos reclamantes que soliciten compensación por un evento en el que tanto la mujer como su progeñe sufren los eventos adversos asociados a la vacuna.

Los formadores de políticas, las autoridades reguladoras, los patrocinadores, los financiadores, las organizaciones de la sociedad civil y aquellos que se encuentran en una posición para influir en la investigación con vacunas y su aprobación deben trabajar en conjunto para identificar los mecanismos globales y específicos, por país, para el desarrollo y distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias, que puedan usar las mujeres embarazadas cuando surja un brote. Al mismo tiempo, es necesario que exploren formas adicionales para mitigar los desincentivos que podrían evitar que las vacunas beneficiosas lleguen a las mujeres embarazadas.

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.

Tanto en el contexto de la investigación como de la distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias, con demasiada frecuencia los abordajes usuales para la determinación de cuándo se les puede ofrecer a las mujeres embarazadas una vacuna se han aplicado bajo un supuesto de exclusión – que las mujeres embarazadas no pueden o no deben ser elegibles. Esta mentalidad de excluir como norma, a menudo sin fundamento científico o ético, ha hecho un flaco favor a las mujeres embarazadas y su progeñe y debe cambiar. No solo ha causado la exclusión injustificada de las mujeres embarazadas de ciertos ensayos clínicos específicos con vacunas o ciertos esfuerzos de distribución de las vacunas en programas específicos de inmunización durante la respuesta a epidemias, sino que también ha eclipsado los intereses de las mujeres embarazadas de la consideración focal de las inversiones en investigación con vacunas y la programación de salud pública más ampliamente.

A lo largo de esta Orientación, planteamos muchas recomendaciones para ayudar a asegurar que las mujeres embarazadas y su progeñe 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 todo nivel – 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 norma 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 internacionales 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.^{vi}

Entre los participantes en la consulta deberían estar los representantes de las redes reguladoras regionales y las autoridades reguladoras nacionales (NRA, por sus siglas en inglés), tales como el Foro Africano de Regulación de Vacunas (AVAREF, por sus siglas en inglés), la Red Panamericana de Armonización de Regulaciones Farmacéuticas (Red PARF, por sus siglas en español o PANDRH, por sus siglas en inglés), la Red de Reguladores de Vacunas de Países en Desarrollo (DCVRN, por sus siglas en inglés), la Agencia Europea de Medicinas (EMA, por sus siglas en inglés), la Administración de

vi. Aunque el énfasis de esta recomendación radica en productos específicos de vacunas y la inmunización materna, en particular en el contexto de los brotes, la consulta puede ser una plataforma útil para explorar estrategias más amplias para atender los intereses y necesidades insatisfechas de las mujeres embarazadas y su progeñe, según se relacionan con el desarrollo y distribución de vacunas en programas de inmunización en situaciones de emergencia de una variedad más amplia de intervenciones biomédicas.

Recuadro 6: 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 norma. Hace que lo normal sea la posición de inclusión de las mujeres embarazadas en los programas de distribución de vacunas durante la respuesta a epidemias de vacunas y la investigación y desarrollo de vacunas. Al incluir a las mujeres embarazadas como la norma, 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. Por lo tanto, la presunción sirve para reformular las decisiones sobre inversiones en la investigación y el desarrollo de vacunas y sobre el diseño de los esfuerzos para la distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias, en formas que sean profundamente relevantes desde el punto de vista de salud pública y equidad.^{vii} (Ver también el Recuadro 9.)

Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y otras NRA, así como de comités nacionales de ética.

Debería incluir a expertos en obstetricia y ginecología, medicina materno-fetal, pediatría y neonatología, especialmente personas con experiencia en enfermedades infecciosas, inmunología, inmunización materna y en investigación y ética en salud pública (ver las Recomendaciones 15 y 17), así como representantes de partes interesadas de la industria, socios de implementación en investigación y respuesta a emergencias y financiadores.

La consulta debería constituirse en una oportunidad crítica para que los representantes de los programas, iniciativas, grupos, equipos

y comités asesores relevantes de la OMS comenten y determinen cuáles pueden ser las mejores estrategias para integrar en forma sistemática la consideración de los intereses de las mujeres embarazadas y su progeñe en todas las actividades apoyadas por la OMS que son relevantes para la investigación y desarrollo en vacunas, la inmunización materna y la preparación y respuesta a emergencias.

Una de tales estrategias a considerar en la consulta podría ser el establecimiento de un grupo experto sobre embarazo e inmunización materna (JPEG, por sus siglas en inglés). Al estructurarlo como un ente permanente de expertos interdisciplinarios, el JPEG podría formular directrices sobre el uso en el embarazo, tanto de las vacunas de rutina como en emergencias de salud pública.

vii. Esto es consistente con diversas Guías Éticas Internacionales de CIOMS sobre la distribución equitativa de los beneficios y daños de la investigación, en donde se indica que: los criterios de inclusión y exclusión no deben basarse en criterios potencialmente discriminadores, salvo que exista una razón ética o científica sólida; para la investigación en brotes de enfermedades, cuando se excluye una población en particular, se aporta una justificación adecuada; y cuando la subrepresentación de algún grupo causa o perpetúa alguna disparidad en salud, la equidad podría requerir esfuerzos especiales para incluir a miembros de esos grupos en la investigación.

Este grupo experto interdisciplinario podría reportar conjuntamente a los grupos asesores existentes de la OMS, tales como el Grupo Asesor Estratégico de Expertos (SAGE, por sus siglas en inglés) en Inmunización y el Grupo Asesor Estratégico y Técnico de Expertos (STAGE, por sus siglas en inglés) en Salud Materna propuesto.^{viii}

Consideramos que existen razones de peso para establecer el JPEG. Al crear un cuerpo permanente en la Organización Mundial de la Salud dedicado a las mujeres embarazadas y las vacunas, la atención global se enfocaría en la inmunización materna. El JPEG enviará una señal inconfundible a la comunidad mundial de salud, que debe permitirse que las mujeres embarazadas y su progenie, al igual que otros miembros de la población, se beneficien de los adelantos en salud que ofrecen las vacunas y que hay formas responsables para asegurar que así sea.

Además, determinar qué es lo mejor para las mujeres embarazadas y su progenie durante un brote o epidemia emergente con frecuencia requiere evaluaciones múltiples y complejas de los datos que surgen con rapidez desde muchos escenarios. No es realista ni

eficiente esperar que cada localidad tenga los recursos para poder reunir las personas con conocimientos y experiencia necesarios para evaluar el uso de la vacuna en el embarazo durante un brote o una epidemia. Sin embargo, si no existe un proceso apropiado y oportuno para llevar a cabo estas evaluaciones, las mujeres embarazadas y su progenie continuarán seriamente en desventaja – con la situación por defecto de su exclusión de los programas que entregan las vacunas beneficiosas en las respuestas a emergencias.

La consulta también debe considerar cómo apoyar a las autoridades regionales y nacionales de salud pública que quieran establecer grupos similares de expertos relevantes y diversos como asesores de sus Grupos Asesores Técnicos Nacionales en Inmunización (NITAG, por sus siglas en inglés), los Grupos Asesores Técnicos Regionales en Inmunización (RITAG, por sus siglas en inglés) y los equipos de respuesta a emergencias. Así mismo, la consulta debe abordar cómo facilitar la comunicación y colaboración entre los grupos asesores nacionales, regionales y globales sobre el embarazo durante los brotes.

viii. El JPEG podría constituirse tomando como modelo el grupo experto técnico conjunto conocido como JTEG (por sus siglas en inglés) estructurado similarmente para las vacunas contra la malaria, que fue reunido por el Departamento de Inmunización, Vacunas y Agentes Biológicos (IVBD, por sus siglas en inglés) y el Programa Global de Malaria (GMP, por sus siglas en inglés) para asesorar sobre el desarrollo en vacunas contra la malaria tanto a SAGE como al Comité Asesor de Políticas sobre Malaria (MPAC, por sus siglas en inglés). Para más información sobre el JTEG, ver: Kaslow DC, Biernaux S. *RTS, S: toward a first landmark on the Malaria Vaccine Technology Roadmap*. *Vaccine*. 2015 Dic 22;33(52):7425-32 y los términos de referencia de la iniciativa de la OMS para el grupo experto técnico (JPEG) del programa global de investigación en vacunas contra la malaria que entran a ensayos clínicos pivote de fase 3 y más avanzados (abril del 2009 – febrero del 2016). Consultado el 8 de agosto del 2018. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/research/committees/jteg/en/>

II. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN VACUNAS CONTRA AMENAZAS PATOGENICAS EMERGENTES

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

Las organizaciones que dan forma e invierten en el canal de vacunas en desarrollo contra las amenazas patogénicas emergentes tienen la oportunidad de asegurar que al menos algunos de los candidatos priorizados para el desarrollo de vacunas utilicen plataformas y adyuvantes que tengan la mayor probabilidad de 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 las vacunas experimentales que en última instancia resulten ser exitosas. Tal inversión también ayudará para que ellas, al igual que otros grupos poblacionales, estén protegidas contra las enfermedades infecciosas emergentes.

Se debería dar una mayor prioridad de inversión a los candidatos que probablemente

serán convenientes para su uso en el embarazo, sobre todo en el caso de patógenos que constituyen amenazas significativamente mayores en el embarazo, ya sea de daño fetal, daño materno o ambos. Cuando las mujeres embarazadas o su progenie tienen un mayor riesgo de daño, sería particularmente injusto no incluir sus necesidades entre las prioridades de desarrollo. Además, debido a que a menudo el incentivo económico de desarrollar vacunas para enfermedades que se presentan en brotes es débil, gran parte de la inversión en investigación y desarrollo de vacunas proviene de fuentes de financiamiento públicas. El papel relevante del financiamiento público enfatiza los reclamos de equidad de las mujeres embarazadas para que sus necesidades se incluyan en forma equitativa en las inversiones de la sociedad en el desarrollo de vacunas.

Las agencias financiadoras también tienen la responsabilidad de ayudar a asegurar que las mujeres embarazadas no se queden rezagadas conforme avanza la tecnología en vacunas. Las tecnologías novedosas para vacunas, tales como las plataformas con ácidos nucleicos y vectores virales, representan una parte cada vez más importante del canal de investigación y desarrollo de vacunas para patógenos emergentes y reemergentes. Sin embargo, se sabe poco sobre su seguridad en el embarazo, aunque hay optimismo sobre su uso en las mujeres embarazadas.^{94, ix} Los financiadores que apoyan el desarrollo de vacunas para patógenos emergentes que dependen de las tecnologías novedosas

ix. "...la vacuna ideal se basará en una plataforma que no se reproduzca y que sea segura para su uso en el embarazo. Estas plataformas son vacunas con virus completos inactivados, subunidades o basadas en ARN o ADN que expresan ciertas proteínas virales." En: Poland GA, et al., 2018.

deberían requerir y financiar actividades de investigación para ayudar a cerrar esta brecha, como estudios de toxicología del desarrollo oportunos para las vacunas experimentales que demuestren ser prometedores en los estudios de fase 1, estudios de respuesta inmune en el embarazo y la inclusión de mujeres embarazadas en investigaciones antes y después de la comercialización, cuando sea ética y legalmente permisible. (Ver las Recomendaciones 9, 10 y 11).

Como se mencionó anteriormente, a partir de la crisis del Ébola en el 2014 ha habido un cambio dramático hacia la inversión proactiva en el desarrollo de vacunas contra los patógenos emergentes, como parte de esfuerzos mayores para fortalecer la preparación ante epidemias. El lanzamiento de CEPI es emblemático de este cambio. CEPI es una alianza de organizaciones públicas, privadas, filantrópicas y de la sociedad civil, que está apoyando el desarrollo de varias vacunas experimentales prometedoras contra patógenos prioritarios antes de que se presenten los brotes. También están llevándose a cabo diversas actividades de la OMS, que fueron diseñadas para coordinar mejor los esfuerzos globales en investigación que deben aprovecharse para atender apropiadamente los intereses de las mujeres embarazadas y su progenie en la investigación y el desarrollo de vacunas. Entre estos, están las guías para investigación y desarrollo de la OMS (*WHO R&D Blueprint and Roadmaps*) y los perfiles de productos específicos (TPP, por sus siglas en inglés) y características preferidas de los productos (PPC, por sus siglas en inglés) que están siendo desarrollados contra ciertos

patógenos específicos. Colectivamente, estos documentos enfatizan las prioridades en forma amplia para la preparación y respuesta ante epidemias y señalan las poblaciones meta y características del producto que los investigadores académicos y comerciales deberían buscar cuando desarrollan las intervenciones. Para los patógenos que constituyen amenazas significativamente mayores en el embarazo, las mujeres embarazadas deberían estar incluidas entre las poblaciones meta. Además, entre los tipos de vacunas destinados para el desarrollo, debe haber una o más vacunas que sean adecuadas para su uso en el embarazo.

En última instancia, los investigadores y financiadores serán quienes deberán priorizar el desarrollo de vacunas experimentales que tengan características aceptables para su uso en el embarazo. Al revisar las propuestas, las agencias financiadoras, tales como CEPI, BARDA, NIH, la Comisión Europea, la Iniciativa Internacional de Vacunas y otras, deberían considerar muy seriamente la aceptabilidad posible para el uso durante el embarazo de cada vacuna experimental, junto con los otros criterios bajo su consideración. Deberían incluir algunos candidatos que tengan la posibilidad de ser adecuados para su uso en el embarazo, como parte del portafolio global de propuestas financiadas. Vale la pena enfatizar que muchos productos desarrollados con la intención de que sean seguros y eficaces en el embarazo probablemente también serán seguros y eficaces en otras poblaciones afectadas y pueden ser distribuidos ampliamente.

RECOMENDACIÓN 8

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

- ▶ **Esta recomendación está dirigida a:** CEPI, BARDA y otros financiadores y patrocinadores; 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, aun cuando se haya realizado un esfuerzo concertado en las decisiones de inversión y financiamiento desde el principio para tratar de evitar que esto suceda. Por ejemplo, conforme un candidato avanza por las diversas etapas del desarrollo clínico, una vacuna que de otra forma sería prometedora podría causar fiebre elevada en algunos participantes en las investigaciones, lo que hace surgir dudas sobre su uso en el embarazo por la relación documentada entre la fiebre alta en el embarazo y malformaciones congénitas.^{95, 96, 97} Entonces, salvo que se prioricen otras vacunas que tengan perfiles más favorables para su uso en el embarazo, es posible que las mujeres embarazadas y sus hijos terminen sin tener protección alguna con vacunas contra la amenaza patogénica emergente.

Esta perspectiva es problemática, tanto desde una perspectiva ética como de salud pública, y es particularmente nefasta cuando el patógeno meta tiene consecuencias más severas en el embarazo. Cuando las mujeres embarazadas y su progenie sufren más que otras poblaciones por una amenaza de enfermedad infecciosa emergente, 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. Considérese, por ejemplo, el caso del virus del Zika (ZIKV), en donde los efectos más devastadores del virus son causados por la infección en el embarazo. Si el único candidato para avanzar a los ensayos de fase 3 fuese una vacuna viva atenuada del ZIKV, las mujeres embarazadas podrían quedarse rezagadas, aunque su progenie sea quien tiene un mayor riesgo de daño por el ZIKV. En este caso, debido a que existe un riesgo teórico de que la vacuna viva atenuada cause la misma condición que está tratando de prevenir,^x es crítico invertir en el desarrollo de candidatos que no impliquen este riesgo, para garantizar que las mujeres embarazadas cuenten con una opción disponible que pueda proteger a sus fetos y a sí mismas en el caso de brotes futuros del ZIKV.

El ZIKV no es el único patógeno emergente o reemergente con el que las mujeres embarazadas y su progenie enfrentan mayores riesgos que otras poblaciones afectadas. Considérese otro patógeno prioritario para la OMS, el virus de la fiebre de Lassa, para el

x. Por lo general, las vacunas vivas atenuadas han estado contraindicadas en el embarazo, aunque no siempre. Un ejemplo que pone esto en evidencia es la vacuna contra la fiebre amarilla, que está recomendada para su uso en el embarazo cuando es posible la exposición a la fiebre amarilla. Las contraindicaciones han recibido un peso especial cuando la vacuna se deriva de un virus que se reproduce y se sabe se asocia a malformaciones congénitas (p.ej., rubeola). Aunque no se ha documentado ningún caso observado de rubeola congénita asociada a la vacuna, la vacuna sigue estando contraindicada en el embarazo, a pesar de que las recomendaciones recientes enfatizan que la exposición inadvertida no debe suscitar discusiones sobre la terminación del embarazo (p.ej., las guías de los CDC para la inmunización de mujeres embarazadas). Además, hay mucha reticencia en general entre los proveedores de servicios de salud con el uso de las vacunas vivas, se asocie o no el virus del tipo salvaje con defectos congénitos (ver el Recuadro 12). En el caso del ZIKV, se tendrían que dar esfuerzos significativos para establecer el perfil de seguridad de una vacuna viva atenuada con el ZIKV en el embarazo y muchos expertos concuerdan en que no es probable que se obtenga la evidencia adecuada para poder emitir una recomendación del uso en el embarazo.

cual es críticamente importante una opción de inmunización para las mujeres embarazadas. Las tasas de mortalidad documentadas para los pacientes hospitalizados con la fiebre de Lassa típicamente varían entre 15% y 20% (con algunos casos de mortalidad mayor que el 50%), pero para las mujeres en el tercer trimestre del embarazo, las tasas de mortalidad suben al 80-90%.^{98, 99, 100} No solo es significativamente mayor el riesgo de muerte en el embarazo, sino que la ribavirina, el tratamiento primario para la fiebre de Lassa, está contraindicada para el uso en el embarazo, debido a la sospecha de asociaciones con defectos congénitos.^{101, xi} Muchos de las vacunas experimentales bajo desarrollo para la fiebre de Lassa utilizan plataformas novedosas de vacunas o vectores virales que pueden reproducirse, incluidas dos plataformas que recientemente recibieron financiamiento de CEPI.¹⁰² Si los datos de seguridad tempranos no apoyan la evaluación de estas vacunas en mujeres embarazadas o su uso en mujeres embarazadas durante un brote, entonces deben desarrollarse más vacunas experimentales.

RECOMENDACIÓN 9

Los estudios no clínicos que son un requisito para los ensayos clínicos en las mujeres embarazadas, tales como los estudios de toxicología del desarrollo, deben iniciarse desde los albores del desarrollo clínico 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

Bajo los nuevos marcos de referencia para la preparación ante epidemias y brotes, como se indicó anteriormente, las organizaciones como CEPI se han comprometido con apoyar el desarrollo de vacunas “por si acaso”, desde las etapas preclínicas hasta los estudios clínicos de fase 2, de modo que los candidatos prometedores puedan ser evaluados rápidamente en ensayos a gran escala durante los brotes.¹⁰³ Es un asunto de equidad que las mujeres embarazadas puedan participar en estos estudios cuando se identifican los candidatos apropiados de vacunas y los beneficios probables de la participación superan los riesgos (ver la Recomendación 11). Sin embargo, las guías reguladoras actuales requieren haber concluido la ejecución de ciertos estudios no clínicos, tales como los estudios de toxicología del desarrollo en animales, antes de poder incluir a mujeres embarazadas en los ensayos clínicos.^{104, 105, 106, 107}

Por esta razón, los estudios no clínicos requeridos para la evaluación en las mujeres embarazadas deben ejecutarse lo antes posible, conforme los candidatos prometedores para las vacunas experimentales prometedoras pasan por los ensayos clínicos de fase 1 y fase 2, de modo que estas vacunas se puedan ofrecer sin retraso a las mujeres embarazadas durante un brote, ya sea como parte de una investigación o en el uso programático durante la respuesta a epidemias. Aunque no todos los candidatos a vacunas avanzarán con éxito por los ensayos clínicos, deben trazarse los planes desde el inicio y asegurarse el financiamiento para permitir que las evaluaciones no clínicas se ejecuten en forma oportuna con las vacunas experimentales apropiadas.

xi. La contraindicación para la ribavirina en el embarazo actualmente se basa en un modelo animal que encontró señales de teratogenicidad. Hay registros de embarazos que recolectan datos sobre posibles efectos de las exposiciones intrauterinas a la ribavirina y, aunque todavía no se han encontrado señales de defectos al nacimiento asociados en los seres humanos, el tamaño de la muestra sigue siendo demasiado pequeño para ser concluyente (Sinclair SM, et al. 2017).

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 evaluar 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, con implicaciones potenciales en cuanto a su eficacia y a la dosificación y frecuencia necesarias en el embarazo para generar una protección suficiente.^{108, 109}

Los estudios de inmunogenicidad serían particularmente valiosos si ya se ha establecido una correlación de protección para la vacuna. Estos estudios también serían oportunidades para obtener más datos de seguridad sobre estas vacunas en el embarazo.

En ausencia de un brote o una 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 presentación futura de un brote en una población en particular sea

suficientemente probable como para concluir que los beneficios potenciales de la protección superan los riesgos asociados con un candidato particular para vacunas. El Recuadro 7 presenta una ilustración de tal caso.

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 estudios con vacunas para las infecciones emergentes y reemergentes. El primero de estos reclamos de justicia se refiere a las mujeres embarazadas que pueden verse afectadas por los brotes y epidemias, como una clase. El segundo se refiere a las mujeres embarazadas individuales que viven en áreas en donde se están llevando a cabo ensayos en medio de brotes.

Recuadro 7: Vacunas novedosas contra la fiebre amarilla y estudios de inmunogenicidad sin brotes

Considérese el caso de un candidato novedoso para la vacuna de la fiebre amarilla (FA), que utiliza una plataforma que no se reproduce – en comparación con la vacuna actual viva atenuada contra la FA que se ha estado usando desde la década de 1930. La vacuna actual es bastante eficaz para inducir inmunidad duradera. Sin embargo, recientemente ha despertado el interés en buscar vacunas nuevas contra la FA, debido a las inquietudes sobre eventos adversos infrecuentes pero serios en la población general asociados al producto vigente, así como por precauciones adicionales sobre el uso de la vacuna viva atenuada en bebés pequeños, los adultos mayores, las personas inmunocomprometidas y las mujeres embarazadas y lactantes.¹¹⁰ Los candidatos nuevos para la vacuna contra la FA que usan plataformas inactivadas y de ácidos nucleicos podrían tener mejores perfiles de seguridad.^{108, 111, 112, 113, 114} Además, los problemas recientes con el abastecimiento enfatizan la ventaja potencial de vacunas novedosas que puedan fabricarse rápidamente para satisfacer mejor la demanda, en particular durante las emergencias de salud pública y las pandemias.^{115, 116, 117, 118}

Si un candidato nuevo para la vacuna contra la FA estimulara una inmunidad protectora suficiente en adultos sanos sin embarazo y si la evidencia sugiriera que el perfil de seguridad del candidato nuevo para las mujeres embarazadas fuera mejor que la vacuna actual viva atenuada, sería importante llevar a cabo estudios adicionales para evaluar la respuesta inmune de esta vacuna nueva en las mujeres embarazadas. Puesto que algunos estudios han sugerido que la respuesta inmune con la vacuna actual contra la FA podría estar afectada en el embarazo, sería crítico determinar si la vacuna nueva es suficientemente protectora en las mujeres embarazadas, en comparación con sus contrapartes no embarazadas.^{108, 119} Dado que existen correlaciones establecidas de protección para las vacunas contra la FA, podrían realizarse estudios de puente inmunológico en mujeres embarazadas. Además, para las mujeres embarazadas que viven en comunidades en donde la FA es una amenaza recurrente, los beneficios de recibir la vacuna experimental probablemente superarían los riesgos, porque además no sería necesario exponerse a la vacuna actual. Este es apenas un ejemplo hipotético para ilustrar un caso en el que sería científica y moralmente importante y apropiado evaluar la respuesta inmune en el embarazo, entre o antes de las exposiciones potenciales.

Las mujeres embarazadas como una clase o un colectivo

Como hemos mencionado a lo largo de este texto, la fisiología única del embarazo, junto con las preocupaciones sobre los efectos en el feto, limitan el grado al cual la evidencia obtenida en adultos sin embarazo puede

establecer una base adecuada de evidencia para el uso de la vacuna en el embarazo. Debido a las limitaciones razonables en cuanto al tamaño de la muestra y la duración del seguimiento, probablemente no será posible generar el mismo nivel de evidencia sobre eficacia y seguridad para las mujeres

Recuadro 8: Aleatorización de mujeres embarazadas en los estudios de vacunas

Podría haber casos en los que las mujeres embarazadas incluidas prospectivamente no sean aleatorizadas, aunque la aleatorización sea aceptable para la población principal del estudio. Por ejemplo, cuando la probabilidad y severidad de los daños asociados con la infección son significativamente mayores en el embarazo, en comparación con otras poblaciones afectadas, si hay pocas opciones disponibles y la vacuna es prometedora en cuanto a la protección inmunológica, podría no ser ético asignar a participantes embarazadas a un grupo diferente al de la vacuna experimental. Otra razón por la cual podría ser ético asignar a todas las participantes embarazadas al grupo que recibe la vacuna experimental es que el tamaño de la muestra proyectada para las mujeres embarazadas podría no ser suficientemente grande para detectar diferencias estadísticamente significativas entre un grupo control y un grupo intervencional.

embarazadas y su progeñie como lo es para la población general. ***Dicho lo anterior, como asunto de equidad además de salud pública, la base de evidencia para las mujeres embarazadas debe ser lo mejor posible y debe generarse en la forma más contemporánea posible con la evidencia obtenida para la población general.*** Para ello, se requiere el desarrollo de una base de evidencia que incluya datos obtenidos directamente de mujeres embarazadas.

Para muchas amenazas patogénicas, incluidas aquellas que surgen solo en forma intermitente, los brotes podrían ser los únicos momentos cuando es posible generar evidencia crítica en el embarazo sobre vacunas bajo investigación. Las estrategias alternas para generar evidencia sobre vacunas durante períodos fuera de los brotes, como los estudios de fases 1 y 2 o los ensayos de reto terapéutico en seres humanos, tienen restricciones éticas y de regulación que limitan la participación de mujeres embarazadas, en particular cuando no ofrecen la posibilidad de un beneficio directo.

Como mínimo, deben reclutarse cantidades suficientes de mujeres embarazadas en los ensayos de eficacia de vacunas durante los brotes, para permitir una evaluación de la inmunogenicidad y para obtener la mayor cantidad de evidencia de seguridad posible. Los planes de desarrollo clínico y los protocolos de los estudios pueden adoptar una serie de abordajes para la obtención de datos de mujeres embarazadas, como la ejecución de estudios paralelos o acompañantes del ensayo principal de eficacia o mediante un subestudio del ensayo principal.

Aunque los datos obtenidos de mujeres embarazadas podrían no ser analizados con los datos del ensayo principal, los investigadores deben integrar el análisis de los datos obtenidos de las mujeres embarazadas con los datos de aquellas participantes en el ensayo principal de eficacia que resultan embarazadas (ver la Recomendación 12), adjuntando la información sobre las diferencias relevantes en cuanto a la semana de gestación al momento de la administración.

Las mujeres embarazadas como individuos

Existe una segunda razón independiente motivada por la justicia sobre por qué las mujeres embarazadas deberían tener oportunidades para participar en estudios de eficacia de vacunas que se llevan a cabo durante los brotes. Dado que las mujeres embarazadas son iguales en términos morales a las demás personas, deben tener acceso equitativo a la posibilidad de un beneficio directo que puede ser el resultado de haber recibido una vacuna experimental.⁸

El principio de acceso equitativo a la participación en las investigaciones es un pilar clave e independiente de la ética en la investigación. Cuando la investigación ofrece a los participantes la posibilidad de beneficio directo, este principio requiere que aquellos que podrían beneficiarse al ser incluidos y que, por lo demás, cumplen con los criterios generales de relevancia científica y protección de la regulación, deben tener la oportunidad de ingresar al estudio. Este principio es aplicable para las mujeres embarazadas en forma no menor que para otros sujetos potenciales de investigación. De hecho, los beneficios de participar en la investigación podrían ser especialmente altos para las mujeres embarazadas. El embarazo puede hacer que la mujer sea más susceptible a la infección y puede exacerbar los riesgos asociados a algunos patógenos. Además, los beneficios podrían devengarse en dos entidades: la mujer y su hijo futuro. Al igual que todos los participantes potenciales en investigaciones, las mujeres embarazadas pueden ser diferentes en cuanto a su interés

en participar en un ensayo de vacunas. Dicho lo anterior, se les debe ofrecer la oportunidad equitativa de protegerse a sí mismas y a su prole del patógeno circulante por medio de la participación en un estudio; una oportunidad que sea comparable a la posibilidad disponible para los miembros de otros grupos afectados.

Cuando el plan de desarrollo clínico no incluye estudios con mujeres embarazadas durante los brotes, a pesar de una posibilidad de beneficio neto por su participación, se produce una doble injusticia. Se les niega el reclamo de las mujeres embarazadas a tener una base de evidencia apropiada según sus necesidades y también se les niega el reclamo de las mujeres embarazadas individuales a tener un acceso equitativo a la participación en los estudios de la vacuna experimental. Bajo esta circunstancia, el mejor resultado es que el plan de desarrollo clínico se enmiende y se aseguren los recursos para iniciar estudios con mujeres embarazadas lo antes posible. **Las personas responsables de los planes de desarrollo clínico que no ofrecen oportunidades para la inclusión de mujeres embarazadas en los estudios de eficacia de vacunas realizados durante brotes deben dar una justificación suficiente y científicamente válida para excluir a las mujeres embarazadas de esta investigación (ver el Recuadro 9).** Cuando las amenazas patogénicas son particularmente serias o cuando las mujeres embarazadas y su prole se enfrentan a los daños más severos de la infección, podría ser muy difícil justificar éticamente su exclusión de los estudios de vacunas.

Recuadro 9: El acceso equitativo a los ensayos con posibilidad de beneficio directo

El acceso equitativo a la investigación no es equivalente al acceso automático. Más bien, significa que la restricción de la elegibilidad con base en una condición dada o un perfil demográfico debe basarse en una justificación aceptable para la exclusión. Algunas razones que se considera no son bases aceptables para la exclusión de la investigación que tiene una posibilidad de beneficio directo son los costos logísticos, asuntos de responsabilidad legal, que sería más costoso el reclutamiento, la retención, la atención responsable o la supervisión de algunas personas o las prácticas de exclusión del pasado. Algunas razones que se considera son aceptables serían que una persona no cumpla los criterios de relevancia científica o que no cumpla los estándares de riesgo aceptable relacionado con la investigación. En medio están las razones de complejidad científica o los riesgos a la investigación en curso. En un caso en particular, estas razones justificarán la exclusión dependiendo de la importancia de la investigación, el potencial de ajustar el diseño del estudio para permitir la inclusión y el grado de beneficio prospectivo por la participación para las personas que serían excluidas. En general, entre más fuerte el potencial de beneficio neto por la participación y, más específicamente, entre más fuerte el beneficio para aquellos que serían excluidos con relación a otros participantes potenciales, mayor la carga de justificación para la exclusión.

Estándares y recursos para la inclusión de las mujeres embarazadas en las investigaciones

Por las dos razones expuestas anteriormente, es crítico que la investigación con vacunas realizada durante los brotes incluya planes apropiados para ejecutar investigaciones con mujeres embarazadas siempre que la investigación cumpla con los estándares éticos para la inclusión permisible de esta población. Estos estándares generalmente consideran que las mujeres embarazadas son elegibles para la inclusión en los estudios con intervenciones médicas si el riesgo para el feto es mínimo o, lo que es más probable en este caso, cuando existe un criterio razonable de que los beneficios prospectivos de la inclusión superan los riesgos y que la participación en la investigación tiene el potencial de tener

un beneficio neto al menos igual que las alternativas a la participación.

Estos estándares éticos se reflejan en muchas regulaciones que rigen para las investigaciones con seres humanos (ver el Apéndice A). Si la jurisdicción en donde se ejecutaría una investigación tiene regulaciones que no permiten los estudios con mujeres embarazadas, aunque los beneficios probables superen los riesgos, los patrocinadores e investigadores deberán ajustarse a estos requisitos. Sin embargo, deben realizar los esfuerzos necesarios para persuadir a los reguladores para que cambien las regulaciones o para que permitan una excepción a la luz de los intereses de salud pública y equidad que están en juego.

Para las investigaciones con vacunas, la determinación de si el potencial de beneficio supera los riesgos para las mujeres embarazadas y su progeñie dependerá de una serie de factores (ver el Cuadro A), tales como las características de la vacuna experimental y el contexto epidemiológico en el cual se ejecutan los estudios. En algunos casos, será claro que el potencial de beneficio supera por mucho los riesgos de recibir la vacuna experimental: por ejemplo, cuando existe una amenaza seria en el embarazo, una alta tasa de transmisión en el área bajo estudio, una vacuna experimental que ha sido desarrollado usando una plataforma que en general se considera segura en el embarazo, no hay señales de seguridad en los estudios anteriores y hay buenos indicadores de eficacia potencial. En otros casos, los patrocinadores, investigadores y comités de ética en la investigación tendrán que considerar cuidadosamente muchos factores para determinar si el perfil de riesgo y beneficio es favorable para la inclusión prospectiva.

En los últimos años, se han desarrollado diversos recursos para guiar el diseño de los protocolos y las evaluaciones de seguridad para la investigación con vacunas que se anticipa habrían de usarse en el embarazo, tal como la guía desarrollada por la organización Alineación Global de Evaluación de Seguridad de Inmunizaciones en el Embarazo (GAIA, por sus siglas en inglés) y la Colaboración Brighton (ver una lista de recursos publicados en el Apéndice C).^{120, 121, 122} Aunque no se limitan al caso especial de las emergencias de salud pública, estos recursos especifican cuáles datos idealmente serían adquiridos antes de incluir a mujeres embarazadas en los ensayos con vacunas, proporcionan definiciones estándar para la evaluación de resultados claves de salud obstétrica y neonatal y de eventos adversos en el embarazo, así como guías para el desarrollo de protocolos y la secuencia de estudios de toxicología del desarrollo para permitir la inclusión oportuna de las mujeres embarazadas.

Cuadro A: Consideraciones para evaluar los riesgos y beneficios de incluir a mujeres embarazadas en la investigación con vacunas y su uso en programas de respuesta a epidemias

Consideraciones	Dimensiones específicas de la consideración y definición ampliada	
	Contexto de investigación	Contexto de uso en epidemias
1. Probabilidad de infección	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Probabilidad de exposición ▶ Susceptibilidad a la infección <ul style="list-style-type: none"> – Susceptibilidad de la mujer embarazada – Potencial de transmisión vertical del patógeno a la progenie 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Probabilidad de exposición ▶ Susceptibilidad a la infección <ul style="list-style-type: none"> – Susceptibilidad de la mujer embarazada – Potencial de transmisión vertical del patógeno a la progenie
	<p>Para ciertos patógenos, las mujeres embarazadas podrían tener un mayor riesgo de exposición, dadas las vías de transmisión y las normas sociales y del comportamiento. Por ejemplo, las mujeres embarazadas podrían tener mayor probabilidad de exposición a infecciones de transmisión sexual debido al menor uso de condones en el embarazo. También hay evidencia de brotes pasados de SARS y Ébola, que indican una mayor probabilidad que las mujeres embarazadas sean expuestas a ciertas infecciones dado su mayor contacto con ambientes de atención de la salud para la atención prenatal.</p>	
2. Probabilidad y severidad de daños por la infección a las mujeres embarazadas y su progenie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Tipos de daños maternos, obstétricos y en el niño <ul style="list-style-type: none"> – Morbilidad – Mortalidad – Pérdida del embarazo – Labor de parto pretérmino – Daños congénitos a corto y largo plazo ▶ La probabilidad y severidad de estos daños frecuentemente varían según el momento gestacional de la infección y podrían ser diferentes en la mujer embarazada y la progenie (ver más abajo) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Types of maternal, obstetric, and child harms <ul style="list-style-type: none"> – Morbilidad – Mortalidad – Pérdida del embarazo – Labor de parto pretérmino – Daños congénitos a corto y largo plazo ▶ La probabilidad y severidad de estos daños frecuentemente varían según el momento gestacional de la infección y podrían ser diferentes en la mujer embarazada y la progenie (ver más abajo)
	<p><i>Salud materna y obstétrica:</i> Algunos patógenos causan tasas altas de mortalidad y morbilidad severa, con efectos en la salud de la mujer a corto y potencialmente a largo plazo. En algunos casos, la severidad de los efectos aumenta significativamente en el embarazo, con una virulencia variable en las distintas etapas de la gestación. Además, la infección puede causar la pérdida del embarazo, lo que puede tener consecuencias adversas de salud y psicológicas para las mujeres.</p> <p><i>En la progenie:</i> Para ciertos patógenos, la principal preocupación es el daño congénito por la infección fetal en el embarazo. Sin embargo, puede haber efectos congénitos dañinos causados por una gama más amplia de patógenos – con ramificaciones a corto o largo plazo – como resultado de la infección materna. Aunque el patógeno nunca cruce la placenta, el daño al feto puede surgir por las consecuencias de la infección en la salud materna, particularmente si el patógeno causa síntomas como fiebre alta, anemia o complicaciones obstétricas, tales como labor de parto y parto prematuros o la muerte materna.</p>	
3. Potencial de protección inmune por la vacuna	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Con base en datos de ensayos clínicos (fases 1 y 2) <ul style="list-style-type: none"> – Magnitud y frecuencia de las respuestas inmunes – Correlación de protección (si se conoce) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Con base en datos de ensayos clínicos (fases 2, 3 y 4) <ul style="list-style-type: none"> – Magnitud y frecuencia de las respuestas inmunes – Eficacia contra variables de la enfermedad relevantes para las mujeres embarazadas y su progenie – Correlación de protección (si se conoce) – Consideraciones especiales relevantes para las mujeres embarazadas y su progenie (p.ej., transferencia placentaria de anticuerpos; inmunidad esterilizante contra patógenos que pueden infectar al feto)

(continued)

Cuadro A: Continued

Consideraciones	Dimensiones específicas de la consideración y definición ampliada	
	Contexto de investigación	Contexto de uso en epidemias
3. Potencial de protección inmune por la vacuna (cont.)	Los datos relacionados con la magnitud y frecuencia de las respuestas inmunes relevantes pueden sugerir que una vacuna experimental protegerá contra la enfermedad causada por el patógeno. Dependiendo de los estudios completados antes de los ensayos de eficacia a gran escala, podría haber mucha o poca evidencia de una respuesta inmune adecuada inducida por una vacuna. Esto puede ser especialmente cierto para vacunas que están siendo desarrolladas contra amenazas emergentes, dadas las vías aceleradas para pruebas clínicas que podrían ser diferentes a los abordajes estándar. Los datos de los estudios anteriores, incluidos los ensayos preclínicos y clínicos que evalúan la inmunogenicidad y otros indicadores de eficacia (p.ej., ensayos de reto en primates no humanos), aportarán grados variables de evidencia sobre los efectos protectores anticipados de una vacuna.	Los indicadores de estudios anteriores sobre inmunogenicidad, eficacia y efectividad, incluidos los estudios antes y después de la autorización de la vacuna, pueden aportar información sobre los efectos protectores de una vacuna. Hay indicadores de eficacia que pueden ser particularmente importantes en el embarazo – por ejemplo, podría ser necesario lograr una inmunidad esterilizante para proteger completamente contra el síndrome congénito del Zika. Además, si se han llevado a cabo estudios de inmunogenicidad en el embarazo, estos tendrán información adicional sobre la protección anticipada que conferirá una vacuna y si hay algunas diferencias clínicamente significativas en cómo se comporta la vacuna en las mujeres embarazadas.
4. Probabilidad y severidad de los daños asociados a la vacuna para la mujer embarazada o su progenie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Seguridad y reactogenicidad <ul style="list-style-type: none"> – Con base en los datos de estudios anteriores con el candidato específico de la vacuna – Con base en la evidencia de vacunas que usan plataformas similares ▶ Probability and severity of these harms may vary based on gestational timing of vaccine administration and may vary between pregnant woman and offspring (see below) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Seguridad y reactogenicidad <ul style="list-style-type: none"> – Con base en los datos de estudios anteriores con el candidato específico de la vacuna, incluidos los estudios observacionales con el uso programático de la vacuna en respuesta a brotes pasados – Con base en la evidencia de vacunas que usan plataformas similares ▶ La probabilidad y severidad de estos daños pueden variar según el momento gestacional de la administración de la vacuna y podrían ser diferentes en la mujer embarazada y en la progenie (ver más abajo)
<p><i>Salud materna y obstétrica:</i> Los eventos adversos que se presentan después de la administración de vacunas varían desde eventos leves (p.ej., artralgia transitoria) hasta eventos severos muy infrecuentes (p.ej., síndrome de Guillain-Barré, anafilaxia). Los datos sobre la probabilidad y severidad de AE asociados a la vacuna deben ser considerados en contraposición a la probabilidad y magnitud del beneficio de protección de la amenaza patogénica. También debe considerarse la evidencia disponible que informa si la vacuna y/o el patógeno puede aumentar el riesgo de pérdida del embarazo.</p> <p><i>En la progenie:</i> Algunas vacunas experimentales utilizan plataformas y adyuvantes que poseen una larga historia de seguridad fetal. Otras, como las vacunas con virus que pueden reproducirse, pueden preocupar en el embarazo, dados los riesgos teóricos del potencial del virus para causar daños al feto. Aunque hay evidencia demostrada y convincente de daño fetal solo para la vacuna contra la viruela (ver el Recuadro 12), es necesario considerar la probabilidad biológica y los daños fetales potenciales, entre otros factores, en la evaluación de riesgos y beneficios para cualquier plataforma de vacunas. Para muchos componentes y plataformas de vacunas, en particular las novedosas – como las vacunas con ácidos nucleicos, hay poca evidencia disponible sobre los daños fetales potenciales asociados. Conforme aumenta la base de evidencia, deben usarse los mejores datos disponibles para evaluar la probabilidad y severidad conocidas de daños congénitos con las plataformas usadas para los candidatos.</p>		

(continued)

Cuadro A: Continued

Consideraciones	Dimensiones específicas de la consideración y definición ampliada	
	Contexto de investigación	Contexto de uso en epidemias
5. Disponibilidad de opciones alternas seguras y eficaces de prevención	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Consideraciones relevantes para opciones preventivas alternas <ul style="list-style-type: none"> – Seguridad (en general y en el embarazo) – Eficacia (en general y en el embarazo) – Factores de durabilidad, sostenibilidad y cumplimiento – Disponibilidad y accesibilidad en la(s) área(s) en donde se está ejecutando la investigación 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Consideraciones relevantes para opciones preventivas alternas <ul style="list-style-type: none"> – Seguridad (en general y en el embarazo) – Eficacia (en general y en el embarazo) – Factores de durabilidad, sostenibilidad y cumplimiento – Disponibilidad y accesibilidad en la(s) área(s) afectada(s) por la epidemia
	<p>La disponibilidad y efectividad de formas alternas de prevención variarán según el tipo de amenaza epidémica y el contexto en el que está ocurriendo el brote. En algunos casos, podría haber alternativas disponibles y aceptables que pueden usar las mujeres embarazadas para la prevención en un brote, que podrían ser preferibles dependiendo de cómo se comparan con la vacuna. En otros casos, las opciones alternas de prevención podrían ser inadecuadas o quizás hay poca disponibilidad, por lo que recibir la vacuna podría ser preferible a depender de las estrategias alternas. En algunos casos, las mejores intervenciones alternas de prevención para la población general podrían tener riesgos bien establecidos en el embarazo y deben evitarse, prefiriendo las opciones más seguras.</p>	
6. Disponibilidad de opciones terapéuticas seguras y eficaces	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Consideraciones relevantes para el tratamiento <ul style="list-style-type: none"> – Seguridad (en general y en el embarazo) – Eficacia (en general y en el embarazo) – Disponibilidad y accesibilidad en la(s) área(s) en donde se está ejecutando la investigación 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Consideraciones relevantes para el tratamiento <ul style="list-style-type: none"> – Seguridad (en general y en el embarazo) – Eficacia (en general y en el embarazo)
	<p>La existencia, disponibilidad, efectividad y los perfiles de seguridad en el embarazo de las opciones terapéuticas podrían influir en las evaluaciones de si la participación en el estudio ofrece el potencial de beneficio neto. Para ciertos patógenos emergentes, es posible que todavía no haya un tratamiento efectivo. Cuando hay tratamientos, podrían no tener evidencia de seguridad, dosificación y eficacia para su uso en el embarazo. Además, en algunos casos, las opciones terapéuticas pueden ser teratógenos conocidos. Aunque haya opciones seguras y eficaces, su disponibilidad en un contexto epidémico dado podría estar limitada.</p>	<p>La existencia, disponibilidad, efectividad y los perfiles de seguridad en el embarazo de las opciones terapéuticas podrían influir en las evaluaciones de si las mujeres embarazadas y su progenie estarían mejor si reciben o no reciben la vacuna durante una epidemia o brote. Para ciertos patógenos emergentes, es posible que todavía no haya formas eficaces para tratar la infección. Cuando hay tratamientos, podrían no tener evidencia de seguridad, dosificación y eficacia para su uso en el embarazo. Además, en algunos casos, las opciones terapéuticas pueden ser teratógenos conocidos. Aunque haya opciones seguras y eficaces, su disponibilidad en un contexto epidémico dado podría estar limitada.</p>

Fuentes: Davey DJ et al., Risk perception and sex behaviour in pregnancy and breastfeeding in high HIV prevalence settings: Programmatic implications for PrEP delivery. *PLoS one*. 2018 May 14;13(5):e0197143; WHO, Addressing sex and gender in epidemic-prone infectious diseases, 2007.

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 una ventana relevante 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 y debe esperarse que algunas mujeres que 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. Esto sucederá aunque se exija una prueba de embarazo y se recomienden o suministren las medidas anticonceptivas. Quienes ejecutan ensayos con vacunas, estén dirigidos contra patógenos endémicos o epidémicos, deberían desarrollar e incluir un plan prospectivo bien diseñado para capturar, en forma sistemática, los datos sobre los resultados maternos, fetales e infantiles en todos los casos que ocurran estas exposiciones no intencionales. Estos datos deben obtenerse usando métodos estandarizados y definiciones de casos, como los propuestos por GAIA.^{21, 22}

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.¹²³ Estos datos se han utilizado para informar

tanto la práctica clínica como la aplicación en salud pública. Es importante señalar que los datos obtenidos de participantes que no saben que están embarazadas al momento de la administración de la vacuna también permite capturar evidencia sobre los efectos de la exposición a la vacuna más temprano en el embarazo de lo que estaría disponible en los ensayos que incluyen prospectivamente a mujeres embarazadas. Habría datos durante la organogénesis, lo que podría ser importante para abordar las preocupaciones de seguridad relacionadas con la teratogenicidad.

Sin embargo, los datos obtenidos de exposiciones inadvertidas durante el embarazo deben interpretarse con cautela, en particular cuando se presentan eventos adversos en los primeros meses del embarazo. Debido que hasta una tercera parte de los embarazos terminan en aborto espontáneo, es preocupante y debe evitarse el riesgo de que una pérdida “natural” se adjudique erróneamente a la vacunación.¹²⁴ Cualquier señal de un evento adverso, incluida la pérdida temprana del embarazo, debe interpretarse en el contexto de los mejores datos disponibles sobre las tasas basales de resultados específicos en el embarazo (ver las Recomendaciones 1 y 3).

Otro reto que se presenta al interpretar los eventos adversos en las mujeres embarazadas en el contexto de ensayos con vacunas realizados durante un brote es que el patógeno mismo u otros agentes podrían estar contribuyendo a los eventos adversos y no ser causados por la vacuna. Aunque podría ser difícil obtener todos los datos necesarios durante una situación de brote, hasta donde sea posible el estudio debe buscar y eliminar otras causas posibles de daños maternos, fetales, infantiles y de la niñez.

Un plan bien diseñado también debe hacer pruebas para buscar correlaciones relevantes

Recuadro 10: Generación de evidencia e interrogación de las señales de seguridad cuando las participantes en un ensayo quedan embarazadas

Un ejemplo informativo reciente incluye los análisis del riesgo de aborto espontáneo entre los embarazos concebidos en los 90 días después de la administración de una vacuna bivalente con el adyuvante ASO4, contra el virus del papiloma humano (VPH). En el 2010, la Junta de Monitoreo de Datos de Seguridad para un ensayo que incluyó a mujeres y niñas en edad fértil observó un desbalance en la incidencia de abortos espontáneos entre las participantes que quedaron embarazadas en la rama del VPH, en comparación con la rama control, lo que causó un análisis adicional de los datos.¹²⁵ Los investigadores pudieron concluir que no hubo un aumento asociado de abortos espontáneos u otros eventos adversos en el embarazo o al nacimiento entre las mujeres que concibieron más de 90 días después de la vacunación. Sin embargo, este análisis no pudo “eliminar completamente la posibilidad de un mayor riesgo en los embarazos concebidos en los primeros tres meses después de la vacunación.”¹²⁵ El análisis posterior de un conjunto de datos más grande no encontró evidencias de un mayor riesgo de aborto espontáneo para los embarazos concebidos menos de 90 días después de la vacunación.¹²⁶ Este ejemplo ilustra dos conceptos clave: el primero es que los ensayos iniciales podrían ser utilizados para la detección de señales que pueden guiar los estudios futuros; el segundo es que las tasas basales u otros comparadores apropiados de eventos adversos en el embarazo son importantes, ya que se usaron para evaluar si las tasas de aborto espontáneo entre quienes recibieron la vacuna contra el VPH fueron significativamente diferentes a las tasas de sus contrapartes sin vacunar.

de inmunidad (si se conocen), para determinar el nivel de protección por la administración de la vacuna. Este último punto tendrá una relevancia particular tanto para las personas expuestas en un ensayo, quienes necesitan saber si están protegidas contra el patógeno, como para las mujeres que podrían estar expuestas durante el embarazo en las campañas futuras de vacunación.

Siempre que sea posible, los estudios observacionales sistemáticos que han sido diseñados para capturar datos de exposiciones inadvertidas a la vacuna durante el embarazo también deben incluir la evaluación longitudinal de la inmunogenicidad, para valorar la durabilidad de la inmunidad protectora para futuros embarazos, la transferencia pasiva de anticuerpos y la

respuesta inmune activa entre los neonatos expuestos intrauterinamente (como mínimo, en la sangre del cordón), el seguimiento a más largo plazo de los niños expuestos intrauterinamente a vacunas experimentales que pueden reproducirse, para evaluar el potencial de daños congénitos asociados a la vacuna y la viremia y la diseminación viral entre las mujeres expuestas a la vacuna. Para las vacunas vivas y los vectores que pueden reproducirse, las evaluaciones de la inmunidad y de los resultados de seguridad específicos al embarazo también deben incluir a mujeres que resultan embarazadas poco después de la administración. Estos datos pueden ayudar con información para la toma de decisiones clínicas y personales cuando el embarazo ocurre poco después de la inmunización.

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

Todas las personas que están involucradas en la ejecución de ensayos con vacunas que incluyen a mujeres en edad fértil, tales como los ensayos con vacunas realizados en el contexto de brotes, deben tener un plan para responder cuando una participante resulta embarazada.^{10, xii} En este plan, se les debe preguntar a las mujeres que resultan embarazadas si estarían dispuestas a participar en un estudio de seguimiento a largo plazo, como se describe en la Recomendación 12. El plan también debe abordar el asunto de si debiera permitirse que una mujer que resulta embarazada antes de completar un esquema de vacunación reciba las dosis adicionales.

En los ensayos con vacunas en los que se permite la inclusión prospectiva de mujeres embarazadas, las participantes que resultan embarazadas después de la inclusión en

el estudio deben tener la oportunidad de continuar recibiendo las dosis de la vacuna, si ellas así lo deciden después de un proceso de consentimiento robusto. El proceso de consentimiento debe incluir cualquier asunto específico al embarazo, incluidos aquellos que no han sido abordados explícita o completamente en el proceso de consentimiento antes del embarazo.

En los ensayos que excluyen a las mujeres embarazadas de la inclusión prospectiva, será complejo determinar si se continúa con la dosificación, pero no se debe caer en la posición por defecto de discontinuación presuntiva. Más bien, la decisión debe basarse en una evaluación de la mejor evidencia disponible sobre los beneficios potenciales y los daños para las mujeres embarazadas y su progenie. La decisión también debe basarse en las circunstancias particulares de la participante embarazada y los riesgos y beneficios materno-fetales específicos para su situación, entre otros, los posibles riesgos asociados con recibir una serie incompleta de la inmunización y los riesgos ya incurridos por la primera vacunación (Cuadro A). De nuevo, en este caso será esencial un proceso robusto de consentimiento para permitir que las mujeres embarazadas determinen si desean recibir las dosis adicionales.

Independientemente de si eligen o se les permite continuar con el esquema de vacunación, las participantes que se enteran estar embarazadas mientras participan en un ensayo con una vacuna deben recibir todos los beneficios relacionados con el estudio y la atención adicional a la cual de otro modo

xii. La guía de CIOMS recomienda que todos los ensayos que incluyan a mujeres en edad fértil, informen a las mujeres que participan sobre los riesgos potenciales para el feto si resultaran embarazadas y deben garantizar el acceso a opciones anticonceptivas eficaces (Guía 18). Sin embargo, incluso bajo circunstancias ideales, muchas mujeres resultan embarazadas mientras participan en los ensayos. La guía de CIOMS también apoya la posición de que *“Cuando no hay evidencia para asumir un daño potencial para el feto, las mujeres que resultan embarazadas no deben ser automáticamente sacadas del estudio, sino que se les debe ofrecer la opción de continuar o de dar por terminada su participación.”* Nosotros damos un paso adicional, para indicar que cualquier evidencia de riesgo por las dosis adicionales de la vacuna tendría que superar el potencial de beneficio para denegar a estas mujeres las oportunidades de completar el esquema de vacunación en el estudio.

tendrían derecho si continúan asistiendo para el seguimiento sin la intervención. Tienen derecho a estos beneficios relacionados con el estudio, no solo porque es probable que estas mujeres probablemente continúen como participantes en un estudio observacional paralelo para recoger datos importantes de seguimiento, sino también porque es un asunto de reciprocidad por la contribución que ya hicieron al ofrecerse voluntariamente para el estudio original de la vacuna.

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 cuyo potencial de beneficio sea superior a los riesgos, 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. Las guías y regulaciones de CIOMS, OPS y el Código de Regulaciones

Federales de los Estados Unidos, Subparte B (45 CFR Parte 46) son claras en cuanto a que el embarazo no es una excepción al principio que estipula que los adultos competentes son el punto focal del consentimiento para los ensayos que ofrecen el potencial de beneficiarles.^{9, 10, 127} Además, el requerir el consentimiento de otras personas puede presentar una barrera material para los beneficios que puede ofrecer la investigación para la prole— una justificación central en la investigación pediátrica de no requerir la obtención del consentimiento de ambos progenitores cuando la investigación ofrece el potencial de beneficio directo para el niño.

Los investigadores deberían apoyar a las mujeres embarazadas que desean involucrar a su pareja, miembros de su familia y otras personas que pueden ayudarles en la decisión de ingresar o permanecer en un ensayo clínico con vacunas. Es importante para la confianza comunitaria que los padres^{xiii} y otras parejas tengan la oportunidad de involucrarse e informarse sobre el ensayo. Asimismo, podría haber contextos culturales en los cuales deben hacerse adaptaciones para facilitar la capacidad de una mujer para involucrar a su pareja o a su familia cuando ella considera que sería útil o importante hacerlo antes de dar su consentimiento para participar en un estudio de investigación.¹²⁷ Dicho lo anterior, al final del día, para cualquier investigación que ofrece el potencial de beneficio directo ya sea para la mujer embarazada o su prole, debe ser suficiente su consentimiento y solo este.

Los entes de supervisión, tales como los comités de ética en la investigación, deben

xiii. En este caso, usamos el término “padre” para referirnos al hombre que sería el padre biológico de cualquier niño que resulte del embarazo. Reconocemos que la contribución de material genético que resulte en un embarazo por sí mismo no constituye una “paternidad” – en general y especialmente antes del nacimiento de un niño. Tampoco implica que la persona involucrada en la concepción tiene una relación activa o de pareja con la mujer embarazada que daría su consentimiento. Sin embargo, usamos el término “padre” porque es más fácil de comprender en el contexto de buscar el involucramiento paterno en cualquier proceso de consentimiento y porque refleja el lenguaje incluido en diversas regulaciones que rigen para la investigación con sujetos humanos.

estar conscientes de cualquier requisito adicional para el consentimiento que podría exigir la regulación específica vigente para los protocolos propuestos. Por ejemplo, vale la pena señalar que la Subparte B de la Regulación 45 CFR 46 de los Estados Unidos, que rige para la investigación con sujetos humanos, actualmente requiere el consentimiento adicional del padre para un escenario inusual, a saber, la investigación cuyo potencial de beneficio directo es únicamente para el feto sin ofrecer una posibilidad de beneficio clínico para la mujer (con excepciones para un padre que no está disponible, es incompetente o está incapacitado temporalmente o en casos de un embarazo que resulta de violación sexual o incesto). Este requisito se ha criticado fuertemente como problemático y a menudo imposible de poner en práctica, además de estar desfasado con la realidad del consentimiento paterno para la investigación pediátrica que ofrece el potencial de beneficio directo, que solo requiere el consentimiento de uno de los progenitores.^{128, 129} Aun así, los investigadores deben cumplir con las regulaciones vigentes. Afortunadamente, la Subparte B será aplicable muy rara vez en

estudios de vacunas realizados en contextos de brotes, debido a que la vacuna bajo investigación muy probablemente ofrecerá a la mujer embarazada el potencial de beneficio médico directo. Aunque sea probable que el futuro hijo se beneficie más que la mujer embarazada, el hecho que la mujer pueda tener algún beneficio para sí misma asegura que solo se necesita el consentimiento de la mujer embarazada según la Subparte B.

En algunos contextos reguladores, podría haber requisitos explícitos sobre la necesidad de obtener el consentimiento del padre para la mayoría o todas las investigaciones con mujeres embarazadas, aunque exista el potencial de beneficio directo para la mujer (ver el Recuadro 11). Aunque el consentimiento de la mujer embarazada debería ser suficiente para autorizar la participación, los investigadores deben conocer las leyes locales en donde están llevando a cabo el ensayo y deberán cumplir con cualquier requisito legal de consentimiento paterno. Sin embargo, deben apoyar el trabajo de los defensores de los derechos en salud y género, así como otros, para cambiar el requisito.

Recuadro 11: Ejemplos del requisito de obtener el consentimiento paterno

En Arabia Saudí, el Artículo 26 de las Regulaciones de Implementación de la Ley de Ética de la Investigación en Seres Vivientes requiere que los investigadores obtengan el consentimiento informado tanto de la mujer embarazada como de "su esposo", sin que exista una excepción en los casos de beneficio para la mujer embarazada.¹³⁰ De igual forma, en Uganda, las Guías Nacionales para la Investigación con Seres Humanos como Participantes en la Investigación requieren que el consentimiento informado se obtenga tanto de la madre como del padre, salvo que "el propósito de la investigación sea principalmente satisfacer las necesidades de salud de la madre".¹³¹ En este caso, el consentimiento paterno es necesario si el propósito de la investigación es beneficiar tanto al feto como a la madre, lo que es probable en muchos estudios de vacunas. En varios países en América Latina, hay requisitos similares sobre el consentimiento paterno.¹³²

Puesto que la edad del consentimiento para la participación en una investigación varía según la jurisdicción, los investigadores deben consultar a expertos legales locales para determinar la edad específica para la autorización única en las localidades de su estudio.

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; juntas de monitoreo de datos de seguridad

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. En la Recomendación 6, planteamos que la OMS debería crear un ente interdisciplinario de expertos que aporten información para la toma de decisiones sobre el uso de vacunas en el embarazo, en el contexto de las respuestas de salud pública. Aquí presentamos una recomendación similar, de contar con la pericia apropiada para tener la información sobre diversas actividades relacionadas con la investigación y desarrollo de las vacunas.^{40, xiv} En este caso, los expertos deberán ser integrados en los entes que deliberan sobre el financiamiento, el diseño de los ensayos,

la supervisión ética de las investigaciones y el análisis de los datos.

La inclusión de expertos en obstetricia y ginecología, medicina materno-fetal, pediatría, neonatología y ética de la investigación al fijar prioridades para el financiamiento ayudará a garantizar que las mujeres embarazadas y su prole no queden relegados al olvido al seleccionar los candidatos a vacunas para la inversión. De igual forma, al involucrar a estos expertos en el diseño de los ensayos clínicos y otras actividades para recopilar los datos, se ayudará a garantizar que las decisiones sobre la inclusión o la continuación de la participación de las mujeres embarazadas se fundamente en la comprensión mejor informada del riesgo y la posibilidad de beneficio para las mujeres embarazadas y su prole de participar o no participar. Será particularmente beneficioso incluir a expertos en salud materna e infantil y en ética de la investigación que hayan demostrado su compromiso con el desarrollo de una base de evidencia en el embarazo y que tienen experiencia con enfermedades infecciosas, inmunología e inmunización materna.

Al incluir esta diversidad de conocimientos y experiencias especializadas, también se fortalecerá la validez y utilidad de estas actividades para generar evidencia, al ayudar a garantizar la identificación de variables apropiadas y la interpretación de los hallazgos en términos de los parámetros de normalidad para las mujeres embarazadas, los neonatos y los niños. Por ejemplo, los expertos en salud materna son particularmente sensibles al embarazo como un estado dinámico que causa cambios fisiológicos significativos a lo largo de la gestación, mientras que

xiv. Esta recomendación es consistente con el llamado de los CDC y HHS de los Estados Unidos para establecer “una red de expertos en investigación obstétrica y pediátrica” que pueda consultarse cuando surge una emergencia de salud pública en la que sea crucial la consideración del embarazo para informar el desarrollo, la evaluación, la ejecución y el análisis de los ensayos. Ver: Faherty LJ, Rasmussen SA, Lurie N. AJOG. 2017.

los expertos en salud infantil podrían ser particularmente sensibles a las implicaciones de la interpretación de los datos según los cambios en el desarrollo de la progenie tanto antes como después del nacimiento.

Otra razón para incluir a expertos en salud materna en las decisiones de investigación y desarrollo de vacunas es que los obstetras, ginecólogos, parteras y otras personas que atienden la salud de las mujeres serán un grupo importante en la distribución y uso de las vacunas por las mujeres embarazadas en los programas de inmunización durante la respuesta a epidemias. Su disposición para apoyar y participar en la inmunización de las mujeres embarazadas podría mejorar si los expertos en sus distintos campos estuvieron involucrados en el desarrollo y pruebas de la vacuna.

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.^{9, 133, 134}

La necesidad de este compromiso es aún más pronunciada durante los brotes y las epidemias, una lección importante en la experiencia con el virus del Ébola en el 2014.^{8, 23}

En el contexto de los estudios con vacunas que incluyen a mujeres embarazadas, una forma de demostrar respeto es solicitar las perspectivas de las mujeres embarazadas de las comunidades en donde se llevará a cabo el estudio. Esta práctica puede resultar crítica para el éxito de un estudio. Las perspectivas de las mujeres embarazadas también pueden ser importantes en diversos aspectos del diseño del estudio, entre otras, para la determinación de cuál información y cuáles resultados son de mayor importancia 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.^{8, 135, 136, 137}

Hay diversos recursos con guías sobre cómo involucrar a las comunidades en los estudios de investigación biomédica y los diversos abordajes a la investigación basada en la participación.^{10, 134} Por ejemplo, una opción es involucrar a las mujeres embarazadas en actividades participativas que ya están planeadas para la investigación, por ejemplo, una junta asesora comunitaria. Otra opción es ejecutar investigación formativa dedicada con mujeres embarazadas o establecer una junta asesora para el ensayo, compuesta por mujeres embarazadas y sus familiares.

Debido a que hay una serie de protocolos estandarizados en desarrollo para ensayos clínicos de eficacia de vacunas antes de que haya epidemias, para facilitar la ejecución rápida, debe haber una gran oportunidad para involucrar a las mujeres embarazadas, además de otras partes interesadas, en el desarrollo de estos protocolos.^{25 138, 139}

III. 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 únicamente 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) y otros grupos expertos 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), 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 posición por defecto 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 haber demostrado que los riesgos debidos a la vacunación son mayores para las mujeres embarazadas y su progenie que los beneficios probables de ser protegidos del patógeno.

Una evaluación de los riesgos y beneficios comparativos de la vacunación en el embarazo durante un brote debe tomar en cuenta las mismas seis consideraciones identificadas para definir cuándo es apropiado incluir a las mujeres embarazadas en las investigaciones: (1) la probabilidad de infección, (2) la probabilidad y severidad de daños a las mujeres embarazadas y su progenie por la infección, (3) la probabilidad de que la vacuna proteja contra los riesgos potenciales de la infección tanto en las mujeres embarazadas como en su progenie, (4) la probabilidad y severidad de riesgos para las mujeres embarazadas y su progenie por recibir la vacuna, (5) la disponibilidad de opciones de prevención alternas seguras y eficaces y (6) la disponibilidad de opciones terapéuticas alternas seguras y eficaces. Sin embargo, al momento de ejecutar una campaña de vacunación, en comparación con el contexto de un ensayo clínico, típicamente habrá más evidencia para informar estas evaluaciones. El Cuadro A aporta más detalles sobre estas consideraciones, con comparaciones directas de los dos contextos diferentes.

Las evaluaciones de riesgos y beneficios deben contar con información de una revisión experta

de la mejor evidencia disponible. Este requisito podría facilitarse con el establecimiento de un ente interdisciplinario permanente en la OMS de expertos dedicados a asesorar sobre el uso de vacunas en el embarazo, como se propuso para la consideración en la Recomendación 6. Además, también lo podría lograr una contraparte regional o local que se establezca.

Las consideraciones indicadas en el Cuadro A probablemente se pondrían de manifiesto en forma diferente para las distintas combinaciones de amenazas patogénicas y contramedidas de vacunas. Será necesario que los comités asesores, los tomadores de decisiones y los expertos involucrados sopesen de la mejor manera que puedan la evidencia disponible en el momento para llegar a un criterio informado y equitativo.

En algunos casos, podría existir información sustancial a partir de administraciones intencionales o exposiciones inadvertidas durante el embarazo en el contexto de ensayos clínicos o en brotes anteriores para establecer la seguridad de la vacuna en las mujeres embarazadas. En forma alterna, la vacuna puede ser nueva pero podría haber sido desarrollada usando una plataforma y/o un adyuvante que se haya usado amplia y seguramente en otras inmunizaciones maternas.

En otros casos, podría ser ventajoso ofrecer a las mujeres embarazadas vacunas con características que no son ideales para el embarazo, debido a que los beneficios protectores de la vacuna superan los riesgos. **La ausencia de evidencia y el riesgo**

meramente teórico o incluso documentado de daño fetal en general no es suficiente para justificar que se deniegue el acceso a una vacuna a las mujeres embarazadas durante un brote o una epidemia. Aunque el riesgo de daño fetal por la vacuna sea significativo, si la probabilidad y severidad de daños por el patógeno son suficientemente altas para las mujeres embarazadas y su progenie, entonces los beneficios de la vacunación podrían seguir siendo mayores que los riesgos. (Ver el Recuadro 12.) Por ejemplo, aunque la vacuna viva atenuada contra la fiebre amarilla no se ofrece de rutina a las mujeres embarazadas, su uso está ampliamente respaldado durante las epidemias para proteger a las mujeres embarazadas y su progenie contra los riesgos de la infección por fiebre amarilla, que son mucho mayores.

Considérese también el caso de la vacuna rVSV-ZEBOV contra el virus del Ébola. Esta vacuna probablemente no se consideraría apropiada para su uso en el embarazo fuera del contexto de un brote del Ébola. Sin embargo, en estos momentos es la única vacuna contra el virus del Ébola que ha terminado exitosamente los ensayos de eficacia.¹⁴⁶ Dados los daños asociados con la infección por el virus del Ébola en el embarazo, tales como una mortalidad materna que varía entre el 70 y 90% y una mortalidad fetal de casi el 100%, los beneficios potenciales de ofrecer la vacuna claramente superan los daños potenciales en el contexto de un brote con alta incidencia de casos.^{2,3}

Recuadro 12: Riesgos teóricos de las vacunas vivas en el embarazo versus los daños asociados documentados

En general, la administración rutinaria de vacunas vivas a mujeres embarazadas ha estado contraindicada por las preocupaciones de daño fetal.^{123, 140} Sin embargo, no todas las vacunas vivas merecen la misma preocupación. A pesar de las exposiciones no intencionadas durante el embarazo a varios de estos tipos de vacunas vivas (p.ej., las vacunas contra la rubeola, fiebre amarilla y viruela) en cientos a miles de mujeres, la evidencia convincente de daño fetal se ha demostrado solo para la vacuna contra la viruela (un pequeño aumento del riesgo de defectos al nacimiento [2.4% vs. 1.5%] entre las mujeres vacunadas en el primer trimestre; un total de 21 casos de vaccinia fetal reportados en la literatura).^{119, 123, 141, 142, 143, 144, 145} Por esta razón, y al evaluar que los beneficios potenciales superan con creces los riesgos, se ha recomendado ofrecer las vacunas contra la fiebre amarilla y la viruela a las mujeres embarazadas con alto riesgo de la infección.^{108, 123} Cuando se están desarrollando vacunas vivas novedosas contra patógenos emergentes, será imposible evaluar en forma prospectiva el riesgo de daño fetal por medio de la transmisión transplacentaria de los candidatos vivos atenuados de la vacuna que se reproducen sistémicamente. Para asegurar que las mujeres embarazadas tengan acceso a las vacunas con datos de seguridad tranquilizantes, debe invertirse en vacunas experimentales que tengan la mayor probabilidad de ser aceptables en el embarazo (Recomendaciones 7 y 8). Además, puesto que es posible que surjan situaciones en las que las mujeres se vean expuestas involuntariamente a estos tipos de vacunas vivas durante el embarazo, será crítico obtener datos en forma sistemática sobre indicadores de seguridad específicos al embarazo, con el fin de contar con información para la evaluación de los riesgos y beneficios (Recomendaciones 12 y 22).

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. Muchos grupos han propuesto criterios para determinar cómo fijar prioridades en forma ética entre los distintos grupos de receptores potenciales de la vacuna.^{147, 148, 149, 150} La mayoría reconoce que los grupos que tienen los mayores riesgos de daño por la infección tienen un mayor derecho a la vacuna que quienes tienen un menor riesgo. Para algunos riesgos patogénicos, por ejemplo, la fiebre de Lassa, 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.

Un argumento adicional a favor de priorizar a las mujeres embarazadas cuando una vacuna es escasa es que, al vacunar a una mujer embarazada, se protege no solo a la mujer embarazada sino también a su progenie. Entonces, podría 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. No solo se trata de salvar su propia vida sino también la vida de los niños que nacerán de ellas. Este argumento es aplicable aunque la amenaza no sea peor para las mujeres embarazadas que para otros grupos afectados en la población.

Otro contexto en donde se puede justificar que las mujeres embarazadas sean una prioridad es cuando hay más de una vacuna disponible para combatir un brote o una epidemia, pero una vacuna claramente es preferible sobre las demás para su uso en el embarazo. En este caso, podría ser apropiado asignar la administración de la vacuna preferible primero para las mujeres embarazadas, así como para cualquier

otro grupo que pudiera beneficiarse de las características específicas de esa vacuna.

Al igual que con todos los criterios de asignación de recursos escasos en una emergencia de salud pública, se debe comunicar con claridad al público cuáles son las razones para priorizar algunos grupos sobre otros. La transparencia es crucial para mantener la confianza del público durante las epidemias.^{8, 10, 23}

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

Durante los brotes y las epidemias, se ofrecerán algunas vacunas a las mujeres embarazadas, aunque haya pocos datos sobre la seguridad de la vacuna específicos en el embarazo. Cuando esto ocurre, se presenta una oportunidad importante para reducir la brecha de evidencia entre las mujeres embarazadas y otros grupos de la población, por medio de la ejecución prospectiva de estudios observacionales en las mujeres embarazadas y su progenie cuando reciben la vacuna como parte de la respuesta a un brote o una epidemia. 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 desde el punto de vista de equidad y desde la perspectiva de salud pública. Además, los datos de seguridad obtenidos al evaluar 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 idoneidad de tal plataforma para desarrollar vacunas contra otros patógenos.

Otras vacunas serán recomendadas para su uso en el embarazo durante los brotes o epidemias, con base en evidencia más robusta de seguridad del producto específico o la plataforma de la vacuna. Sin embargo, hasta en el mejor de los casos, esta evidencia será

incompleta y probablemente será mucho menor de lo que está disponible para otros grupos de la población. Solo una cantidad pequeña de mujeres embarazadas podrá recibir las vacunas en el contexto de un ensayo clínico. En contraste, cuando las mujeres embarazadas son incluidas en la población que se recomienda reciba la vacuna en el contexto de los brotes y las epidemias, se involucra a cantidades grandes de mujeres embarazadas y su progenie y puede dárseles seguimiento para generar los datos adicionales que son tan necesarios.

Hay diversos abordajes que pueden usarse para generar la evidencia sobre seguridad y eficacia de las vacunas en el embarazo en el uso programático en un brote o una epidemia.

Recuadro 13: Recursos para ejecutar estudios observacionales posteriores a la comercialización con mujeres embarazadas

La Agencia Europea de Medicinas (EMA) incluye, en sus Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (GVP, por sus siglas en inglés), una “Guía sobre la exposición a productos medicinales durante el embarazo: Necesidad de datos posteriores a la autorización” y la Agencia planea circular para consulta pública a finales del 2018 un capítulo nuevo específico para las mujeres embarazadas y lactantes.¹⁵³ La FDA ofrece una guía general para la industria sobre los estudios y ensayos clínicos posteriores a la comercialización; además, hay un documento guía actualizado en borrador, que actualmente está en revisión.^{13, 154} Un grupo de empleados de GlaxoSmithKline escribió un artículo sobre la perspectiva de un fabricante sobre cómo fortalecer los estudios de seguridad posteriores a la autorización (ESPA) con vacunas, que incluyó la descripción de un estudio diseñado prospectivamente para evaluar la seguridad de la vacuna contra la influenza H1N1 con el adyuvante ASO3 en mujeres embarazadas.¹⁵⁵ El proyecto GAIA y la organización *The Brighton Collaboration* tienen otros recursos específicos para la generación y armonización de datos de seguridad para vacunas en el embarazo, como en estudios de fase 4 (ver el Apéndice C). Estos recursos y guías deben aprovecharse al desarrollar los estudios posteriores a la comercialización y planes de farmacovigilancia para las vacunas en contextos de epidemias y brotes, para ayudar a generar la mejor evidencia posible sobre la seguridad y eficacia de estas vacunas en el embarazo. El estudio prospectivo de la vacuna oral muerta contra el cólera en Malawi es un ejemplo ilustrativo de cómo pueden llevarse a cabo estos estudios posteriores a la comercialización y las ventajas que ofrece el diseño prospectivo en vez de retrospectivo.^{156, 157, 158}

Entre estos, están los sistemas de reporte de eventos adversos, la vigilancia posterior a la comercialización y los registros de embarazos. Sin embargo, el mejor abordaje para obtener la evidencia más relevante es llevar a cabo un estudio observacional prospectivo que haya sido planeado por adelantado y cuente con los recursos necesarios. Si se diseñan, ejecutan y analizan cuidadosamente, los estudios posteriores a la autorización pueden proveer información crítica para el uso óptimo y apropiado de las vacunas en el embarazo.

En algunos casos, las autoridades reguladoras pueden solicitar o exigir que los patrocinadores lleven a cabo estudios de fase 4. Por ejemplo, la FDA de los Estados Unidos puede requerir que los patrocinadores ejecuten estudios o ensayos clínicos adicionales después de autorizar un producto por medio de la vía de aprobación acelerada, para demostrar mejor el beneficio clínico. También pueden requerir evaluaciones posteriores a la comercialización de señales de riesgo o riesgos serios conocidos asociados a un producto.¹⁵² De igual forma, hay una serie de medidas posteriores a la autorización que la Agencia Europea de Medicinas (EMA) puede solicitar o exigir,¹⁵¹ por ejemplo, alguna obligación específica que puede imponer a productos aprobados con autorización condicional de comercialización, una vía potencialmente disponible en situaciones de emergencia.¹⁵² Además, otras autoridades reguladoras nacionales podrían solicitar o exigir investigaciones posteriores a la comercialización. Siempre que sea posible, se deben aprovechar estos requisitos de la regulación para apoyar el desarrollo de una base de evidencia adecuada para las vacunas en el embarazo.

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

Como se señaló en la Recomendación 14 y en otras partes a lo largo de esta Orientación, las mujeres embarazadas son iguales en términos morales a otros adultos competentes. Como asunto de respeto y como aspecto crítico para asegurar el acceso equitativo a las vacunas bajo investigación durante un brote o una epidemia, cuando se ofrecen las vacunas a las mujeres embarazadas su consentimiento debiera ser suficiente para autorizar la administración.

Debe asumirse que las mujeres son el punto focal apropiado de autoridad para tomar decisiones sobre su propia atención médica. En este sentido, las mujeres no son diferentes a los hombres y las mujeres embarazadas no son diferentes a las mujeres que no están embarazadas. Independientemente de su género o de la condición de embarazo, todos los adultos tienen el derecho de autodeterminación sobre las decisiones que afectan su cuerpo y su salud.

Hay unas cuantas jurisdicciones y varias culturas que no aceptan esta premisa y requieren la autorización de esposos, padres u otras figuras de autoridad en vez o además del consentimiento de la mujer para las intervenciones médicas.¹⁵⁹ Los profesionales clínicos y de salud pública pueden verse obligados legalmente a cumplir con esta práctica. Aunque el requisito sea impuesto por una costumbre prevalente, en vez de por ley, podría ser prudente seguir la práctica si esa es la mejor forma de asegurar que las mujeres embarazadas y su progenie, y las mujeres en general, se beneficien de los efectos protectores de la vacuna durante un brote o una epidemia. ***Sin embargo, los profesionales clínicos y de salud pública debieran desafiar la práctica de requerir autorizaciones adicionales a la de la mujer embarazada, siempre que sea posible hacerlo sin comprometer las preferencias de la mujer embarazada o los intereses de salud y seguridad a corto plazo de las mujeres embarazadas y su progenie.***

Independientemente de si la ley o la costumbre prevalente respeta la autoridad de las mujeres embarazadas para tomar decisiones, los profesionales clínicos y de salud pública también deben respetar las preferencias de las mujeres embarazadas que desean involucrar a sus parejas o a otros miembros de la familia o amigos en las decisiones sobre la vacunación.

Podría haber contextos epidémicos en donde la amenaza es tan grande y la transmisibilidad es tan elevada que se justifica éticamente reducir y hasta suspender los requisitos de consentimiento para la administración de la vacuna, en particular si la vacuna que se distribuye en el programa de vacunación durante la respuesta a brote o epidemia está autorizada o registrada. Bajo estas circunstancias, no debe haber diferencia

alguna en el trato de las mujeres embarazadas con respecto a otros adultos competentes que también son el objetivo de la vacunación.

Hay diferencias en las distintas jurisdicciones con respecto a la edad a la que se permite legalmente que las personas jóvenes autoricen las intervenciones médicas, incluidas las inmunizaciones, sin el consentimiento de los progenitores. Algunas jurisdicciones pueden reconocer a las personas jóvenes embarazadas como competentes para tomar decisiones médicas a una edad más temprana que las menores que no están embarazadas. Además, en un contexto epidémico, los requisitos de consentimiento de los progenitores para vacunas y otras contramedidas como parte de la respuesta a la emergencia pueden ser más laxos en algunas jurisdicciones.

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 investigación y 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 que sea lo más equitativa posible con respecto al resto de la población para evitar los daños causados por 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 recibir un acceso preferencial a las intervenciones y tratamientos preventivos alternos.

La disponibilidad de intervenciones alternas que pueden mitigar los daños del patógeno, en particular aquellas que tengan perfiles de seguridad establecidos en el embarazo, podría ser un factor significativo al emitir un criterio que los riesgos de la vacuna para las mujeres embarazadas y su progenie son mayores que los beneficios. Cuando se presenta este caso, es todavía más importante que las mujeres embarazadas estén entre otros grupos poblacionales similarmente situados como la prioridad para estas intervenciones alternas.

RECOMENDACIÓN 22

Cuando no se recomienda el uso en el embarazo de vacunas contra patógenos emergentes, deben anticiparse las exposiciones inadvertidas a la vacuna durante el embarazo y debe haber mecanismos para la recolección y análisis de los 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

En la mayoría de los esfuerzos de inmunización como respuesta a brotes, las mujeres en edad fértil, constituirán un subgrupo significativo de la población objetivo. Aunque se excluya

intencionalmente a las mujeres embarazadas de un esfuerzo de respuesta con una vacuna, se debe 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 datos sobre resultados en estas mujeres y su progenie en medio de la actividad de un brote o epidemia. Sin embargo, 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 se queden rezagadas conforme avanza la tecnología en vacunas. Podría ser crítico y muy informativo obtener los datos de las mujeres que desconocían estar embarazadas al momento de recibir la vacuna y, posteriormente, de su progenie, para construir una base de evidencia sobre la seguridad y eficacia en el embarazo para las tecnologías novedosas de vacunas, dado que podría ser muy difícil obtener estos datos de otra manera. Por ejemplo, los estudios con la vacuna oral para el cólera que se administró inadvertidamente durante el embarazo en Bangladesh, Guinea, Malawi y Zanzíbar fueron instrumentales para establecer el perfil de seguridad de la vacuna en el embarazo y para cambiar la recomendación de la OMS y apoyar la inclusión de las mujeres embarazadas en las campañas de vacunación oral contra el cólera.¹⁶⁰

El segundo grupo de razones se relaciona con la importancia de contar con evidencia para la toma de decisiones personales y clínicas sobre la probabilidad y naturaleza de cualquier

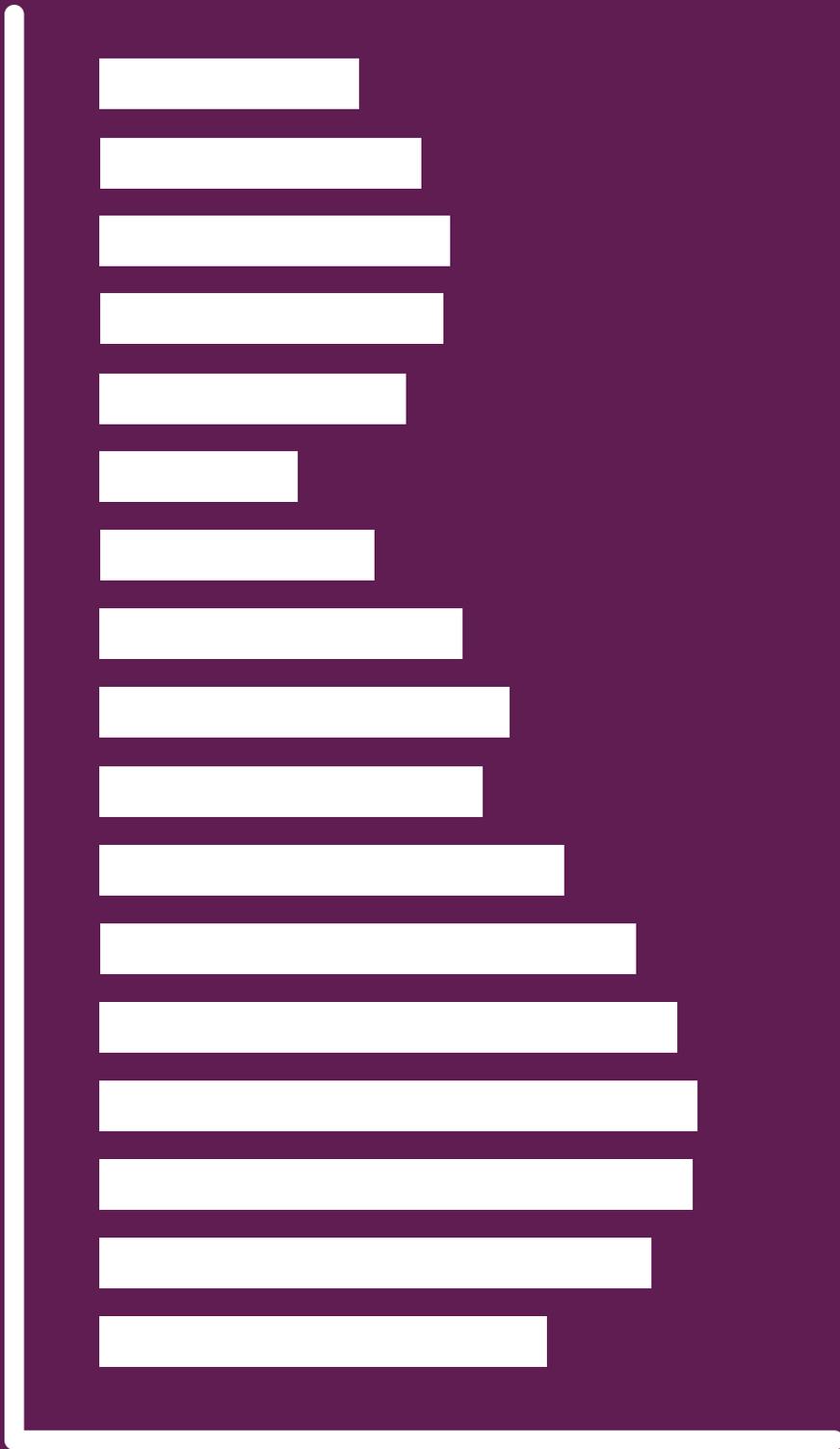
Recuadro 14: Sistemas de vigilancia activos y pasivos en vacunas para progresar en la base de evidencia sobre las vacunas en el embarazo

Los programas existentes de vigilancia en vacunas para el seguimiento de los eventos adversos que se presentan después de la inmunización (EAPV) pueden ser herramientas útiles para estudiar la administración de la vacuna en el embarazo, tanto intencional como inadvertidamente (recomendaciones 19 y 22). Diversos países y regiones tienen requisitos obligatorios para el reporte pasivo de cualquier evento adverso potencialmente asociado a una vacuna, por ejemplo, el sistema de reporte de eventos adversos en vacunas de los Estados Unidos (VAERS, por sus siglas en inglés), EudraVigilance en la Unión Europea y el sistema nacional de información AEFI en China (CNAEFIS, por sus siglas en inglés). Aunque la capacidad para obtener conclusiones a partir de los sistemas de vigilancia pasiva es limitada, debido al sesgo potencial de reporte y a denominadores desconocidos, estos sistemas pueden ser mecanismos importantes para identificar las señales de seguridad sobre la vacunación en el embarazo que requieren más estudio. Son especialmente útiles y costo eficaces para dar seguimiento a las vacunas a más largo plazo, permitiendo la detección de eventos adversos infrecuentes que pueden presentarse en un porcentaje muy bajo de la población vacunada. Estos sistemas pasivos de vigilancia pueden aprovecharse para mejorar la base de evidencia sobre el uso de las vacunas en el embarazo, agregando a los formularios usados para la recolección de los datos algunas preguntas específicas sobre la presencia de embarazo, el momento de la inmunización en la gestación y los resultados específicos al embarazo.

Para las vacunas más nuevas, los mecanismos de vigilancia activa pueden ser herramientas críticas para mejorar los datos de seguridad obtenidos antes de la autorización de la vacuna, una vez que se introduce la vacuna más ampliamente en la población, sin algunas de las limitaciones metodológicas inherentes a los sistemas pasivos. En los Estados Unidos, se están usando algunos programas para la vigilancia activa de vacunas, tales como PRISM (Programa de monitoreo rápido de seguridad de inmunización posterior a la autorización, por sus siglas en inglés), el sistema de vigilancia de vacunas y medicamentos en el embarazo y el registro Vaccine Safety Datalink. Estos programas se están utilizando para aumentar el perfil de seguridad de las vacunas en el embarazo.^{164, 165, 166} El ejemplo de PRISM también enfatiza los beneficios potenciales de fortalecer los sistemas de información en salud y cómo el uso cada vez mayor de los registros médicos electrónicos puede mejorar los estudios posteriores a la comercialización – incluidos aquellos que se enfocan en la seguridad en el embarazo. En los últimos años, se ha visto un énfasis creciente de la vigilancia sistemática para detectar EAPV en las mujeres embarazadas y su progenie.^{167, 168, 169, 170} Una encuesta global reciente identificó 11 sistemas de vigilancia activa en países de distintas categorías de poder adquisitivo y regiones geográficas, para detectar EAPV serios en las mujeres embarazadas o sus bebés. Cuatro de estos sistemas específicamente se dedicaron a la administración inadvertida de vacunas durante el embarazo.¹⁶⁹

riesgo para las mujeres embarazadas y su progenie, asociado a la administración de la vacuna en los primeros meses del embarazo. Las comunidades de investigación y salud pública tienen la responsabilidad de buscar evidencia que apoye la mejor asesoría posible sobre las implicaciones de la exposición inadvertida durante el embarazo. El precio de la ignorancia a la luz de las exposiciones inadvertidas es significativo. De la experiencia con vacunas vivas atenuadas contra la rubeola, sabemos que cientos de mujeres que fueron expuestas en forma inadvertida durante el embarazo decidieron terminar sus embarazos, supuestamente debido a las preocupaciones por daños fetales desconocidos.^{74, 161, 162, 163} Sin

embargo, las preocupaciones del síndrome congénito asociado a la rubeola resultaron ser infundadas, ya que no se documentó un solo caso entre miles de exposiciones inadvertidas alrededor del mundo.¹²³ Además, las mujeres embarazadas que se vacunan antes de saber que están embarazadas querrán saber no solo si la vacuna es segura, sino también cuán probable es que la vacuna que recibieron les proteja de la infección, tanto a ellas como a sus fetos. Tal información puede guiar las decisiones sobre la agresividad para buscar otras medidas de protección y si deben recibir otra dosis de la vacuna después del parto, para garantizar la protección en las epidemias futuras.



APÉNDICES

APÉNDICE A

INMUNIZACIÓN MATERNA, EXCLUSIÓN HISTÓRICA DE LAS MUJERES EMBARAZADAS DE LAS AGENDAS DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y PRINCIPIOS PARA LA INCLUSIÓN ÉTICA

Cualquier análisis del desarrollo de vacunas y las necesidades e intereses de las mujeres embarazadas debe tomar en cuenta el abordaje complejo y rápidamente evolutivo de las inmunizaciones maternas, los peligros de retrasar la obtención de una base de evidencia para las intervenciones biomédicas durante el embarazo y el consenso emergente sobre los principios éticos que rigen para la investigación con mujeres embarazadas.

LA INMUNIZACIÓN MATERNA

La inmunización materna puede ofrecer beneficios significativos en diversas formas.^{171, 172} Algunas vacunas sirven principalmente para proteger a las mujeres embarazadas de problemas serios de salud o muerte. A veces, las mujeres embarazadas constituyen un grupo entre muchos que se enfrentan al riesgo de exposición a un patógeno virulento (p.ej., la fiebre amarilla); otras veces, ellas presentan mayor morbilidad y mortalidad que otros grupos en la población (p.ej., la influenza).^{173, 174, 175} En ambos casos, también se beneficia la progenie. Al prevenir la enfermedad en una mujer embarazada, se protege al feto de los daños de la enfermedad materna, la exposición intrauterina y/o la exposición del neonato. Se están desarrollando otras inmunizaciones maternas primordialmente para evitar la enfermedad de los neonatos mediante la transferencia pasiva de los anticuerpos maternos – dos ejemplos son el virus sincicial respiratorio (RSV) y los

estreptococos del grupo B.^{7, 19} Y otras, como las vacunas contra el virus del Zika, se ubican en un punto medio. Su propósito principal es proteger al feto, pero la población objetivo no está constituida exclusivamente por mujeres embarazadas y la vacuna ofrecerá beneficios directos a los adultos, tales como, en este caso, la protección contra el riesgo de desarrollar el síndrome de Guillain-Barré relacionado con el virus.

A pesar del papel importante que pueden representar las inmunizaciones maternas en la prevención de las enfermedades, históricamente ha existido una resistencia a vacunar a las mujeres durante el embarazo.^{176, 177} Sin embargo, cada vez más se reconoce la importancia crucial de la inmunización materna. En los últimos años, varios grupos técnicos nacionales asesores (NITAG, por sus siglas en inglés) y asociaciones profesionales en países de ingresos altos han recomendado que las mujeres embarazadas reciban la vacuna inactivada contra la influenza y las vacunas contra el tétano, difteria y tosferina acelular (Tdap).^{140, 178, 179} Actualmente, la OMS recomienda el uso de la vacuna contra la fiebre amarilla durante el embarazo en el contexto de brotes, aunque es una vacuna viva atenuada con precauciones para su uso en el embarazo.¹⁷⁵ Se ha recomendado usar otras vacunas durante el embarazo cuando existe la amenaza de exposición (p.ej., hepatitis A y B, meningococo, encefalitis japonesa) o como profilaxis posterior a la exposición (p.ej., ántrax, rabia, sarampión).¹⁷³ Se están

desarrollando otras vacunas, como las vacunas maternas contra el RSV y GBS, específicamente dirigidas a las mujeres embarazadas.^{171, 180}

Debido a que las mujeres embarazadas son el único objetivo de estas vacunas, las vías para el desarrollo y la autorización necesariamente incluyen la investigación con mujeres embarazadas y requieren la generación de evidencia específica para su uso en el embarazo.^{173, 181}

LA BRECHA DE EVIDENCIA PARA LAS MUJERES EMBARAZADAS

La mayoría de las medidas preventivas y terapéuticas desarrolladas para la población general carecen de evidencia para guiar las decisiones sobre su uso en el embarazo. Este problema ha sido caracterizado particularmente bien en el contexto del tratamiento medicamentoso en los Estados Unidos: los datos son insuficientes para determinar el riesgo teratogénico en más del 98% de los medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) desde el año 2000 y el 91% de los medicamentos aprobados desde 1980.^{182, 183} Para casi las dos terceras partes de los medicamentos aprobados desde el año 2000, no hay dato alguno en el embarazo humano. De igual forma, la información para orientar la dosificación de los medicamentos es muy escasa: más del 98% de los estudios farmacocinéticos realizados no brindan datos específicos sobre el uso en el embarazo.^{182, 183}

La escasez de evidencia se debe a muchos factores. Uno de ellos es la práctica común de esperar para realizar los estudios de toxicología de la reproducción, mutagenicidad y otros relacionados hasta las fases tardías en el proceso de investigación y desarrollo,

cuando ya es probable que el medicamento o el agente biológico procederá hasta la autorización. Esta práctica es una estrategia efectiva en el manejo de los costos, pero su resultado no intencional es el retraso en comprender cómo funciona la intervención en el embarazo. Con frecuencia, los datos preclínicos son críticos para determinar los riesgos probables con la investigación y los beneficios de la intervención. En la mayoría de las guías de las agencias que aprueban los medicamentos, se requiere tener tales datos si se pretende que las mujeres embarazadas participen en los ensayos clínicos del programa de desarrollo del medicamento.¹⁸⁴ Estos datos también ayudan a identificar las áreas potenciales de preocupación o de interés que deben perseguirse en la investigación para evaluar mejor la seguridad en el embarazo.¹⁸⁵

A pesar de lo anterior, la falta de evidencia para informar el uso de medidas preventivas y terapéuticas durante el embarazo surge en gran parte de la reticencia histórica de llevar a cabo investigaciones biomédicas intervencionales con mujeres embarazadas. Además, en el pasado, la práctica de categorizar a las mujeres embarazadas como “vulnerables” en las políticas de supervisión de las investigaciones estimuló el punto de vista que la posición ética apropiada hacia la investigación con mujeres embarazadas era de exclusión, en vez de la inclusión cuidadosa y meditada.¹⁰ Otras causas de la reticencia son las interpretaciones equivocadas o demasiado cautelosas de lo que se permite según las regulaciones y normas internacionales para la investigación, además de las preocupaciones sobre la responsabilidad legal.^{85, 186} Diversas normas culturales alrededor del embarazo y el género complican la participación de las mujeres embarazadas en la investigación en los diferentes contextos. Las compañías farmacéuticas se enfrentan a desincentivos

por estar expuestas a responsabilidad civil, no solo por riesgos relacionados con los ensayos clínicos, sino también la responsabilidad posterior a la aprobación que puede desencadenarse si se busca una indicación para el uso de una intervención en el embarazo.^{85, 172, 187} Finalmente, se han observado diversas distorsiones del riesgo en el embarazo, tales como la tendencia crítica de dar mayor peso a los riesgos potenciales para el feto relacionados con la investigación a la vez que se ignoran los riesgos para la progenie al no permitir que la mujer embarazada ingrese a un estudio.^{188, 189, 190}

Por todas estas razones, al desarrollar medicamentos y agentes biológicos nuevos, se ha tratado a las mujeres embarazadas en forma diferente y, como hemos argumentado, en forma inequitativa.^{189, 191, 192} En contraste con otros adultos, al momento de la autorización de estos productos hay poca o ninguna evidencia sobre seguridad y eficacia para las mujeres embarazadas. Por lo general, se genera evidencia solo mucho después de la autorización, típicamente a partir de la experiencia clínica o los sistemas de vigilancia pasiva.^{193, 194, 195, 196}

Es problemático depender de los registros y otros sistemas pasivos para la recopilación de datos después de la autorización. Los sesgos de selección en la vigilancia pasiva favorecen el reporte de resultados negativos y los reportes de eventos adversos podrían estar incompletos.^{195, 196, 197, 198} Aunque estos sistemas no han sido diseñados para obtener conclusiones científicas sino solamente para hacer surgir las señales de seguridad que requieren más investigación, las señales a veces se interpretan exageradamente como evidencia definitiva que un medicamento o agente biológico causa un resultado adverso.¹⁹⁹ Quizás lo más crítico es que, al depender

No se ha categorizado el riesgo en el embarazo del 98% de los medicamentos aprobados por la FDA desde el año 2000. El tiempo medio hasta la asignación del riesgo específico para el embarazo de estos medicamentos es de 27 años después de la aprobación.

de los sistemas pasivos, se puede retrasar mucho la determinación de la seguridad. Se estima que, en los Estados Unidos, el tiempo medio hasta que se asigne un nivel de riesgo específico en el embarazo para medicamentos con un riesgo indeterminado al momento de la aprobación por la FDA es de 27 años.¹⁸²

Una cantidad cada vez mayor de organizaciones, tales como la OMS, OPS, CIOMS, ACOG y la Oficina de Investigación en Salud de la Mujer de NIH, reconocen la importancia científica y ética de involucrar a las mujeres embarazadas en las investigaciones.^{8, 9, 10, 11, 200, 201} Están abogando por un cambio hacia la integración de las mujeres embarazadas en la agenda de investigación, al mismo tiempo que reconocen que la investigación con mujeres embarazadas presenta complejidades éticas únicas debido a los riesgos y beneficios potenciales para la progenie futura, que no pueden consentir

por sí mismos. Estas organizaciones señalan la analogía y lecciones aprendidas con la investigación con los niños: la necesidad de incluir sus necesidades específicas en la agenda de investigación; el hecho de que puede haber formas para la inclusión responsable; que el acceso a los ensayos con un potencial de beneficio directo puede ser importante como asunto de justicia y el imperativo de proteger a los grupos por medio de la investigación, no solo de la investigación.

No se ha categorizado el riesgo en el embarazo del 98% de los medicamentos aprobados por la FDA desde el año 2000. El tiempo medio hasta la asignación del riesgo específico para el embarazo de estos medicamentos es de 27 años después de la aprobación.

PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS MUJERES EMBARAZADAS Y LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Conforme se ha consolidado la importancia de incluir a las mujeres embarazadas más adecuadamente en la agenda de investigación biomédica, cada vez hay un mayor consenso en cuanto a cuatro principios que guían la ética de la investigación:

1. Como asunto de justicia, las mujeres embarazadas merecen tener una base de evidencia, que sea igual a la de los demás, para la prevención y el tratamiento de sus enfermedades.

Puesto que las mujeres embarazadas son iguales desde el punto de vista moral a todos los demás seres humanos y su integridad moral es igual, la justificación central de este principio se basa en que sus necesidades e intereses merecen ser tratados equitativamente en la inversión

pública en investigación. Muchos contextos internacionales han reafirmado este principio – más recientemente por CIOMS – al explicar qué significa el acceso equitativo a los beneficios de la investigación: “La equidad en la distribución de los beneficios de la investigación requiere que la investigación no se enfoque desproporcionadamente en las necesidades de salud de una clase limitada de personas, sino más bien que trate de atender diversas necesidades de salud en diferentes clases o grupos...” Puesto que la información sobre el manejo de las enfermedades es un beneficio para la sociedad, no es equitativo privar intencionalmente a grupos específicos de ese beneficio.”¹⁰ CIOMS explícitamente incluye a las mujeres embarazadas como uno de estos grupos.

Asignar equitativamente la inversión en investigación a las necesidades de salud de las mujeres embarazadas también coincide con un compromiso básico de la ética en salud pública, de priorizar las necesidades de los grupos en desventaja y reducir las desigualdades en salud.^{202, 203, 204} Con frecuencia, una enfermedad durante el embarazo aumenta el riesgo de daños asociados a la enfermedad, tanto para la mujer embarazada como para los hijos resultantes, especialmente en la gente pobre alrededor del mundo.^{205, 206, 207}

2. Las mujeres embarazadas no deben ser categorizadas como una “población vulnerable” al analizar las investigaciones con seres humanos.

Hasta hace poco, se había categorizado a las mujeres embarazadas como una “población vulnerable” en las regulaciones y guías para la investigación. Esta inclusión de las mujeres embarazadas como grupo vulnerable tuvo

mucha influencia en la Política Federal para la Protección de Sujetos Humanos de los Estados Unidos, que agrupó a las mujeres embarazadas como vulnerables con las personas con capacidad comprometida para tomar decisiones válidas sobre la participación en investigaciones, por ejemplo, los niños y los adultos con capacidad cognitiva limitada.^{11, 208} Se vio que tal designación era problemática, ya que sugiere tácitamente que las mujeres embarazadas son incapaces de ofrecer un consentimiento válido.^{128, 209, 129} Además, la designación tuvo consecuencias no intencionales de cargas crecientes en salud: en vez de defender del riesgo a las mujeres embarazadas y sus hijos futuros, hoy día se reconoce ampliamente que tal categorización causó el resultado perverso de aumentar el riesgo para ellos, al limitar la posibilidad de llevar a cabo investigaciones responsables para atender sus necesidades de salud, que pueden ser exclusivas.

Recientemente, tanto las guías de CIOMS como la Política Federal para la Protección de Sujetos Humanos de los Estados Unidos fueron actualizadas para reconocer que el embarazo, por sí mismo, no hace que una mujer sea “vulnerable” en el contexto de su participación en las investigaciones. Las guías de CIOMS, que fueron revisadas en el 2016, en forma explícita señalan que “no debe considerarse que las mujeres embarazadas sean vulnerables simplemente porque están embarazadas”; las actualizaciones recientes a la Política Federal para la Protección de Sujetos Humanos de los Estados Unidos confirman que “la regulación final ya no incluye a las mujeres embarazadas... como ejemplos de poblaciones que son potencialmente vulnerables a coerción o influencia indebida,” lo que se anticipa entrará en vigor el 21 de enero del 2019.^{10, 127}

3. Es éticamente permisible realizar investigaciones con mujeres embarazadas si cumplen con estándares específicos de riesgo.

Al igual que cualquier investigación con sujetos humanos, las investigaciones con mujeres embarazadas deben cumplir con todas las protecciones estándar para la investigación; por ejemplo, el riesgo debe ser el menor posible necesario para los fines científicos y debe obtenerse el consentimiento informado apropiado antes de proceder con la investigación. Puesto que tiene implicaciones para la progenie potencial, se considera ampliamente que la investigación responsable con mujeres embarazadas también requiere niveles adicionales de supervisión especial para proceder.^{10, 13} Lo principal son los estándares específicos de cuál riesgo relacionado con la investigación es aceptable, especialmente para el feto y el niño futuro que no puede consentir a tales riesgos.

Hay dos estándares diferentes, dependiendo de si el ensayo involucrado ofrece el potencial de beneficio directo para las participantes o su progenie (ver el Recuadro A).

Para los ensayos que no ofrecen el potencial de beneficio directo para la mujer o el niño futuro, los riesgos relacionados con la investigación para el niño futuro se limitan a aquellos con riesgo bajo. En general, los ensayos que no tienen el potencial de beneficio directo para el feto o para la mujer embarazada no pueden tener un riesgo mayor que el “riesgo mínimo” para el feto, un estándar que comúnmente se entiende como la probabilidad y magnitud de los daños anticipados comparados con los que se encontrarían en la vida diaria o durante el desempeño de pruebas o exámenes físicos o

Recuadro A: Potencial vs. ningún potencial de beneficio directo

Los ensayos con *potencial de beneficio directo*, algunas veces conocidos como “investigación terapéutica”, son aquellos en los que la intervención del estudio puede beneficiar directamente al participante en la investigación. Solo existe un potencial de beneficio directo, tanto porque todavía no hay confirmación de eficacia (ya que precisamente ese es uno de los objetivos de la investigación clínica) como porque en los ensayos con ramas de control, un participante específico puede no recibir el tratamiento experimental bajo estudio o una intervención alterna con beneficio comprobado.

En contraste, los estudios *sin potencial de beneficio directo* son aquellos en los que no puede atribuirse un beneficio en forma razonable. Algunos ejemplos son los ensayos en las primeras fases si los investigadores han minimizado intencionalmente la dosis de la intervención como una estrategia para responder preguntas específicas de seguridad, los ensayos con muy poca evidencia que no llegan a tener potencial razonable de beneficio (aunque sí haya beneficios durante el estudio) y los estudios cuyo enfoque es comprender mejor un asunto biológico en vez de ensayar una intervención potencialmente preventiva o terapéutica. Con los estudios sin potencial de beneficio directo, la inclusión es puramente por el valor de avanzar en el conocimiento biomédico para el beneficio potencial de las poblaciones y pacientes futuros.

psicológicos de rutina.^{10, 127} Las excepciones son las investigaciones sobre necesidades particularmente importantes para la población de mujeres embarazadas y sus bebés: CIOMS permite un “pequeño aumento por encima del riesgo mínimo” y el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (HHS, por sus siglas en inglés) permite un mayor riesgo si es revisado especialmente por la Secretaría de HHS.^{10, 127} Si bien es cierto que la investigación sin potencial de beneficio directo para la mujer o su hijo futuro podría ser

importante, en general este no es el caso en las investigaciones con vacunas que involucran a las mujeres embarazadas.

Para los ensayos que ofrecen el potencial de beneficio directo para la mujer embarazada, su prole o ambos, el estándar de riesgo aceptable es importantemente diferente. En vez de un umbral específico, el riesgo aceptable se determina tomando en cuenta lo razonable de la relación entre los riesgos relacionados con la investigación y

Recuadro B: Criterio razonable de balance favorable de riesgos y beneficios

Un criterio razonable de balance favorable de riesgos y beneficios implica una interpretación creíble de la evidencia disponible de que la probabilidad y magnitud del beneficio potencial superan la probabilidad y magnitud de los riesgos relacionados con la investigación.

los beneficios potenciales ofrecidos por la participación.²¹⁰ El riesgo se justifica con los beneficios potenciales para los sujetos. Más específicamente, la probabilidad e importancia de los beneficios potenciales deben ser razonablemente considerados como superiores a los riesgos (ver el Recuadro B). Estos beneficios potenciales deben ser al menos tan buenos como cualquier alternativa preventiva o terapéutica disponible, según se considere por la interpretación creíble de la evidencia disponible, comprendiendo que todas estas determinaciones involucrarán un contexto de incertidumbre.¹⁰

Todavía está en discusión si el potencial de beneficio para la mujer embarazada por sí solo puede justificar un aumento del riesgo por la investigación para el feto. Hay dudas importantes sobre cómo proceder al interpretar el riesgo fetal aceptable en la investigación que tiene el potencial de beneficio clínico para la mujer pero no para el feto. En general, es menos probable que surjan estas dudas en las investigaciones con vacunas para patógenos emergentes, porque es probable que tanto las mujeres como su progenie se beneficien con la vacunación materna en estos contextos. En estos casos, claramente se considera que la investigación cuya relación de riesgos y beneficios es favorable para el feto puede proceder siempre y cuando se cumpla con otros estándares reguladores de protección.

4. El principio de justicia requiere que las mujeres embarazadas tengan un acceso equitativo a la investigación que ofrece el potencial de beneficio directo.

La distinción entre los estudios de investigación que tiene el potencial de beneficio directo y aquellos que no lo tienen también es clave para comprender otra

implicación de lo que exige la justicia como uno de los principios fundamentales de la ética de la investigación: la importancia del acceso equitativo para participar en las investigaciones que ofrecen el potencial de beneficio directo.^{192, 211, 212} Existe un amplio consenso en que, aunque la ética en la investigación biomédica incluye el imperativo ético de protección de los daños y riesgos, también incluye el imperativo ético de la oportunidad equitativa a los beneficios que puede ofrecer la participación en la investigación. Los criterios de inclusión para quienes serán elegibles para ingresar a la investigación que ofrece un potencial de beneficio no deben excluir inequitativamente a ningún grupo o persona.

La oportunidad equitativa al acceso de los beneficios potenciales de la participación en la investigación se destaca como un principio ético crítico de justicia que no puede reducirse a la utilidad científica de una población dada. Aun en casos en donde podría no ser necesario científicamente incluir a mujeres embarazadas para generar conclusiones válidas sobre el uso de un producto en el embarazo, de todos modos podrían tener un reclamo válido de participación en aquellos ensayos que ofrecen el potencial de beneficio directo para ellas o para su progenie. Esto podría ser particularmente cierto en el caso de enfermedades infecciosas emergentes y emergencias de salud pública, cuando con frecuencia las alternativas disponibles de protección para conservar la salud de la mujer embarazada y la de su progenie futura son escasas o inexistentes.

El acceso equitativo no significa un derecho automático de inclusión en todas las investigaciones que tienen el potencial de beneficio directo. Si una subpoblación no cumple con los requisitos científicos de

elegibilidad o si los riesgos del ensayo no son proporcionales a los beneficios para el grupo, entonces se justifica su exclusión. Más bien, el acceso equitativo requiere que un grupo se considere elegible para participar siempre y cuando cumpla con los criterios generales de relevancia científica y que, por lo demás, la participación sea permisible bajo las regulaciones y guías éticas, lo que incluye que exista un criterio razonable favorable de beneficio con respecto al riesgo y que las consideraciones de costo no sean suficientes para justificar la exclusión.

Los comentarios reguladores y los expertos en ética de la investigación han dejado claro que las mujeres embarazadas no son una excepción a este principio.^{10, 192, 211, 212} Las mujeres embarazadas, por el mero hecho de estar embarazadas, no pierden la debida consideración de cómo pueden mejorar su salud e intereses por medio de la participación

en la investigación. Más que eso, en una gran cantidad de casos – entre otros, en las investigaciones con vacunas – los beneficios que están en juego con la inclusión de mujeres embarazadas son beneficios que competen a dos entidades y no solo a una: la mujer misma y su prole. Entre mayores sean los beneficios potenciales en juego por la participación, más importante será no excluir a una clase de personas que, por lo demás, son elegibles para la inclusión.

Las mujeres embarazadas también tienen el derecho a ser tratadas igual que otros adultos con respecto a la autorización para la participación en las investigaciones. El acceso equitativo a investigaciones que ofrecen un potencial de beneficio directo requiere que se solicite únicamente el consentimiento informado de la mujer embarazada y que su consentimiento, y solo este, sea suficiente para autorizar la participación en la investigación.

APÉNDICE B

ENFOQUE DE PREVENT PARA EL DESARROLLO DE LA ORIENTACIÓN

Los coautores del Grupo de Trabajo PREVENT fueron 17 expertos internacionales especialistas en diversas disciplinas, a saber, bioética, inmunización materna, medicina maternofoetal, obstetricia, pediatría, filosofía, salud pública y políticas e investigación en vacunas. Los miembros del Grupo de Trabajo se reunieron físicamente durante dos días en febrero del 2018; también participaron en muchas discusiones e intercambios por teléfono, videoconferencia y correo electrónico para desarrollar y refinar la Orientación entre julio del 2017 y agosto del 2018.

Además de los miembros de nuestro Grupo de Trabajo, contamos con una amplia estrategia de consulta, para garantizar que el contenido de nuestras recomendaciones se beneficiara con información de una vasta gama de pericia y los conocimientos más actualizados sobre los cambios en evolución sobre el desarrollo y la distribución de las vacunas en programas de inmunización durante la respuesta a epidemias.

La estrategia de consulta se construyó a partir de los esfuerzos anteriores, entre abril del 2016 y junio del 2017, para apoyar el desarrollo de una orientación ética específica para las vacunas contra el virus del Zika (ZIKV): “Agenda de investigación sobre la vacuna contra el virus del Zika y mujeres embarazadas: Guías éticas sobre prioridades, inclusión y generación de evidencia”. Para el desarrollo de la orientación inicial para el ZIKV, consultamos a más de 60 expertos en bioética, salud pública, políticas y ciencia en

vacunas, obstetricia, medicina maternofoetal, pediatría, desarrollo farmacéutica y asuntos de regulación. Los coautores del Grupo de Trabajo para la Guía del ZIKV fueron 15 expertos; muchos de ellos continuaron en el Grupo de Trabajo PREVENT.

Desde la publicación de la Guía para el ZIKV, nos hemos comunicado con más de 40 expertos adicionales, entre otros, personas que trabajan en el desarrollo preclínico y clínico de vacunas, asuntos reguladores, políticas en vacunas – en particular con respecto a lo relacionado con la distribución de vacunas como parte de la respuesta a epidemias, epidemiología de las enfermedades infecciosas, salud materna, neonatal e infantil y bioética. Estos expertos provienen de una amplia variedad de instituciones, entre otras, agencias y organizaciones nacionales, regionales y globales de salud pública, instituciones académicas, organizaciones no gubernamentales que ejecutan investigaciones en vacunas y esfuerzos de implementación de vacunas, organizaciones globales financiadoras en salud y donantes multilaterales. Muchas de las personas que consultamos habían trabajado en la industria farmacéutica, tanto en las grandes compañías farmacéuticas como en compañías de biotecnología.

Además de las consultas dirigidas con estos expertos diversos, compartimos varias secciones y versiones en borrador del documento de la orientación en una serie de presentaciones y sesiones en mesa redonda

a lo largo de su desarrollo. Presentamos los materiales de la orientación en borrador en las siguientes reuniones:

- ▶ Taller del Ethox Centre sobre el diseño ético de ensayos con vacunas para infecciones emergentes (2017)
- ▶ Reuniones anuales del 2017 y 2018 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas en Obstetricia y Ginecología (IDSOG, por sus siglas en inglés)
- ▶ Conferencia Anual del 2017 de la Sociedad Americana de Bioética y Humanidades
- ▶ Segunda Reunión del Grupo de Trabajo sobre Investigación específica para las mujeres embarazadas y las mujeres lactantes (PRGLAC, por sus siglas en inglés) del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos
- ▶ Reunión Anual del 2017 de la Sociedad Americana de Medicina Tropical e Higiene (ASTMH, por sus siglas en inglés)
- ▶ Taller por satélite de medio día de la ASMH, auspiciada por el Instituto Berman de la Universidad Johns Hopkins
- ▶ Consulta sobre vacunas de ácidos nucleicos al Comité Asesor sobre el desarrollo de productos para vacunas (PDVAC, por sus siglas en inglés) de la OMS
- ▶ Mesa redonda interactiva durante el Congreso Mundial de Vacunas del 2018
- ▶ Conferencia Anual sobre Investigación en Vacunología del 2018

Estamos agradecidos con todas las personas que compartieron su tiempo con el Grupo de Trabajo y nos dieron su retroalimentación para apoyar esta Orientación.

APÉNDICE C

ECURSOS SELECTOS DE GAIA

El proyecto Alineación Global de Evaluación de Seguridad de Inmunizaciones en el Embarazo (GAIA, por sus siglas en inglés) se constituyó como respuesta a una solicitud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un abordaje concertado globalmente que diera un seguimiento activo a la seguridad de las vacunas en el embarazo. El objetivo de GAIA es mejorar la calidad de los datos de resultados en ensayos clínicos con vacunas en mujeres embarazadas, con un enfoque específico en los países de ingresos bajos y medios, en donde es mayor la incidencia de las enfermedades infecciosas. El proyecto, coordinado por la Fundación de Colaboración Brighton y financiado principalmente por la Fundación Bill y Melinda Gates, pretende mejorar los datos generados sobre las inmunizaciones en el embarazo, armonizando la evaluación de los resultados de salud en la madre, el embarazo, el feto y el neonato. Con este fin, GAIA ha publicado una serie de recursos, entre otros, dos números especiales en la revista *Vaccine*. Estas y otras publicaciones selectas se enumeran a continuación, como referencia. Hay más recursos en su página electrónica: <http://gaia-consortium.net/outputs>.

Kochhar S, Bauwens J, Bonhoeffer J, GAIA Project Participants. Safety assessment of immunization in pregnancy. *Vaccine*. 2017 Dic 4;35(48 Pt A):6469–6471.

Kochhar S, Bonhoeffer J, Jones CE, Muñoz FM, Honrado A, Bauwens J, Sobanjo-Ter Meulen A, Hirschfeld S. Immunization in pregnancy clinical research in low- and middle-income countries—Study design, regulatory and safety considerations. *Vaccine*. 2017 Dic 4;35(48 Pt A):6575–6581.

Bonhoeffer J, Kochhar S, Hirschfeld S, Heath PT, Jones CE, Bauwens J, et al. Global alignment of immunization safety assessment in pregnancy—The GAIA project. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):5993–7.

Chen RT, Moro PL, Bauwens J, Bonhoeffer J. Obstetrical and neonatal case definitions for immunization safety data. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):5991–2.

Jones CE, Munoz FM, Kochhar S, Vergnano S, Cutland CL, Steinhoff M, et al. Guidance for the collection of case report form variables to assess safety in clinical trials of vaccines in pregnancy. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):6007–14.

Jones CE, Munoz FM, Spiegel HML, Heining U, Zuber PLF, Edwards KM, et al. Guideline for collection, analysis and presentation of safety data in clinical trials of vaccines in pregnant women. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):5998–6006.

DeSilva M, Munoz FM, Mcmillan M, Kawai AT, Marshall H, Macartney KK, et al. Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):6015–26.

Pathirana J, Muñoz FM, Abbing-Karahagopian V, Bhat N, Harris T, Kapoor A, et al. Neonatal death: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):6027–37.

Vergnano S, Buttery J, Cailles B, Chandrasekaran R, Chiappini E, Clark E, et al. Neonatal infections: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):6038–46.

Tavares Da Silva F, Gonik B, McMillan M, Keech C, Dellicour S, Bhange S, et al. Stillbirth: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):6057–68.

Rouse CE, Eckert LO, Wylie BJ, Lyell DJ, Jeyabalan A, Kochhar S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: Case definitions & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):6069–76.

Quinn J-A, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):6047–56.

Patwardhan M, Eckert LO, Spiegel H, Pourmalek F, Cutland C, Kochhar S, et al. Maternal death: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):6077–83.

Kerr R, Eckert LO, Winikoff B, Durocher J, Meher S, Fawcus S, et al. Postpartum haemorrhage: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):6102–9.

Harrison MS, Eckert LO, Cutland C, Gravett M, Harper DM, McClure EM, et al. Pathways to preterm birth: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):6093–101.

Gravett C, Eckert LO, Gravett MG, Dudley DJ, Stringer EM, Mujobu TBM, et al. Non-reassuring fetal status: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):6084–92.

Frew PM, Saint-Victor DS, Isaacs MB, Kim S, Swamy GK, Sheffield JS, et al. Recruitment and Retention of Pregnant Women Into Clinical Research Trials: An Overview of Challenges, Facilitators, and Best Practices. *Clin Infect Dis*. 2014 Dic 15;59(suppl 7):S400–7.

Munoz FM, Eckert LO, Katz MA, Lambach P, Ortiz JR, Bauwens J, et al. Key terms for the assessment of the safety of vaccines in pregnancy: Results of a global consultative process to initiate harmonization of adverse event definitions. *Vaccine*. 2015 Nov 25;33(47):6441–52.

REFERENCES

1. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med.* 2002;76(1):105-15.
2. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, Hartman LK, Al-Samarrai T, Schwarz AG, Chu SY, Sackoff JE, Jamieson DJ, Fine AD, Shapiro-Mendoza CK. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet & Gynecol.* 2010 Abr 1;115(4):717-26.
3. Menéndez C, Lucas A, Munguambe K, Langer A. Ebola crisis: the unequal impact on women and children's health. *Lancet Glob Health.* 2015 Mar 1;3(3):e130.
4. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2006 Nov;12(11):1638.
5. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016 Mar 4;375(24):2321-34
6. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr.* 2017;171(3):288-295.
7. Munoz FM. Current Challenges and Achievements in Maternal Immunization Research. *Frontiers in immunology.* 2018 Mar 6;9:436.
8. World Health Organization (WHO). Guidance for Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks. World Health Organization. 2016. Consultado el 1 de agosto del 2018. Disponible en: <http://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/>
9. Pan American Health Organization (PAHO). Zika Ethics Consultation: Ethics Guidance on Key Issues Raised by the Outbreak [Internet]. 2016. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/28425>.
10. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), World Health Organization (WHO). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences [Internet]. 2016. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline_SP_WEB.pdf
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 646: Ethical Considerations for Including Women as Research Participants. *Obstet Gynecol.* 2015;126(5):e100-7.
12. U.S. Department of Health and Human Services. Charter: Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women (PRGLAC). 2017. Consultado el 27 de junio del 2018. Disponible en: https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/2017-09/PRGLAC_Signed_Charter_201704.pdf
13. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials Guidance for Industry. Revisión 1 de abril del 2018. Consultado el 27 de junio del 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM603873.pdf>
14. Lyerly AD, Little MO, Faden R. The second wave: Toward responsible inclusion of pregnant women in research. *IJFAB: Int J Fem Approaches Bioeth.* 2008 Set;1(2):5-22.
15. Baylis F, Ballantyne A, editors. Clinical research involving pregnant women. Springer; 2017 Ene 2.
16. Little MO, Wickremsinhe MN, editors. Proceedings from the Global Forum on Bioethics in Research (GFBR)'s "Ethics of Research in Pregnancy" meeting. [Supplement] *Reprod health.* 2017 Dic;14(3)

17. Saenz C, Alger J, Beca JP, Belizán JM, Cafferata ML, Guzmán JA, Candanedo P, Jesica E, Duque L, Figueroa L, Garcés A. Un llamado ético a la inclusión de mujeres embarazadas en investigación: Reflexiones del Foro Global de Bioética en Investigación. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2018 Jun 26;41:e13.
18. World Health Organization (WHO). Maternal immunization and antenatal care service delivery situation analysis project. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/maternal/immunization-antenatal-care-delivery/en/
19. PATH. The Advancing Maternal Immunization Collaboration. <https://path.org/resources/the-advancing-maternal-immunization-collaboration/>
20. Meulen AS, Bergquist S, Klugman KP. Global perspectives on maternal immunisation. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jul;17(7):685-686.
21. Bauwens J, Bonhoeffer J, Chen RT, editors. Harmonising Immunisation Safety Assessment in Pregnancy. [Special Issue] *Vaccine* 2016 Dic 1;34(49): 5991-6110.
22. Kochhar S, Bauwens J, Bonhoeffer J, editors. Harmonising Immunisation Safety Assessment in Pregnancy – Part II. [Special Issue] *Vaccine*. 2017 Dic 4;35(48): 6469-6471
23. Kass N, Kahn J, Buckland A, Paul A, and the Expert Working Group. Ethics Guidance for the Public Health Containment of Serious Infectious Disease Outbreaks in Low-Income Settings: Lessons from Ebola. [A publicarse en 2018] (Financiado por the Wellcome Trust, subvención 109291/Z/15/Z)
24. Plotkin SA, Mahmoud AAF, Farrar J. Establishing a global vaccine-development fund. *N Engl J Med* 2015;373:297-300.
25. World Health Organization (WHO). An R&D Blueprint for Action to Prevent Epidemic – Plan of Action May 2016. 2016.
26. Røttingen JA, Gouglas D, Feinberg M, Plotkin S, Raghavan KV, Witty A, Draghia-Akli R, Stoffels P, Piot P. New vaccines against epidemic infectious diseases. *N Engl J Med*. 2017 Ene 18.
27. Bloom DE, Black S, Rappuoli R. Emerging infectious diseases: a proactive approach. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017 Abr 7:201701410.
28. Coalition for Epidemic Preparedness (CEPI). Draft equitable access policy. 2018. Disponible en: <http://cepi.net/request-public-comments-cepi%E2%80%99s-equitable-access-policy>. Consultado el 1 de agosto del 2018.
29. Gavi. Vaccine Investment Strategy: Evaluation criteria for vaccines for epidemic preparedness and response. Disponible en: <https://www.gavi.org/about/strategy/vaccine-investment-strategy/>. Consultado el 1 de agosto del 2018.
30. Gomes MF, de la Fuente-Núñez V, Saxena A, Kuesel AC. Protected to death: systematic exclusion of pregnant women from Ebola virus disease trials. *Reprod health*. 2017 Dic;14(3):172.
31. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, Yang CL, Jiang HM, Cai JP, Wang YJ. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010 Set 11;376(9744):895-902.
32. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and Unintended Pregnancies Worldwide in 2012 and Recent Trends. *Stud Fam Plann*. 2014;45(3):301-314. doi:10.1111/1/j.1728-4465.2014.0039.
33. Bebell LM, Oduyebo T, Riley LE. Ebola Virus Disease and Pregnancy: A Review of the Current Knowledge of Ebola Virus Pathogenesis, Maternal, and Neonatal Outcomes. *Birth Defects Res*, 2017;109:353–362.
34. Haddad LB, Horton J, Ribner BS, Jamieson DJ. Ebola infection in pregnancy: a global perspective and lessons learned. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Mar 1;61(1):186-96.

35. Black S, Eskola J, Siegrist C-A, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *The Lancet*. 2009;374(9707):2115–22.
36. Orenstein LAV, Orenstein EW, Teguet I, et al. Background Rates of Adverse Pregnancy Outcomes for Assessing the Safety of Maternal Vaccine Trials in Sub-Saharan Africa. *PLOS ONE*. 2012 Oct 4;7(10):e46638.
37. Rasmussen SA, Hayes EB, Jamieson DJ, O’Leary DR. Emerging infections and pregnancy: assessing the impact on the embryo or fetus. *Am J Med Genet A*. 2007 Dic 15;143A(24):2896-903.
38. Rasmussen SA, Meaney-Delman DM, Petersen LR, Jamieson DJ. Studying the effects of emerging infections on the fetus: Experience with West Nile and Zika viruses. *Birth Defects Res*. 2017 Mar 15;109(5):363-71
39. Gilboa SM, et al. Population-based pregnancy and birth defects surveillance in the era of Zika virus. *Birth Defects Res*. 2017 Mar 15;109(5):372-378. doi: 10.1002/bdr2.1007.
40. Faherty LJ, Rasmussen SA, Lurie N. A call for science preparedness for pregnant women during public health emergencies. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(1):34.e1-34.e5.
41. DeSilva M, Munoz FM, Sell E, et al. Congenital microcephaly: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of safety data after maternal immunisation. *Vaccine*. 2017;35(48Part A):6472-6482. doi:10.1016/j.vaccine.2017.01.044.
42. Wilcox AJ, Weinberg CR, O’connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988 Jul 28;319(4):189-94.
43. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 150: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Early Pregnancy Loss. 2015 May (Reafirmado en 2017). Disponible en: <https://www.acog.org/-/media/Practice-Bulletins/Committee-on-Practice-Bulletins----Gynecology/Public/pb150.pdf?dmc=1&ts=20180808T0016428143>
44. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(5):839–54
45. Rouse, CE, Eckert, LO, et al. Spontaneous abortion and ectopic pregnancy: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*. Dic 2017. 35 (48) Part A 4: 6563-6574
46. Kharbanda EO, Vasquez-Benitez G, Lipkind H, et al. Inactivated Influenza Vaccine During Pregnancy and Risks for Adverse Obstetric Events. *Obstet & Gynecol*. 2013 Set;122(3):659–667
47. Victora CG, Requejo JH, Barros AJ, Berman P, Bhutta Z, Boerma T, Chopra M, De Francisco A, Daelmans B, Hazel E, Lawn J. Countdown to 2015: a decade of tracking progress for maternal, newborn, and child survival. *The Lancet*. 2016 May 14;387(10032):2049-59.
48. Bose CL, Bauserman M, Goldenberg RL, Goudar SS, McClure EM, Pasha O, Carlo WA, Garces A, Moore JL, Miodovnik M, Koso-Thomas M. The Global Network Maternal Newborn Health Registry: a multi-national, community-based registry of pregnancy outcomes. *Reprod Health*. 2015 Dic;12(2):S1.
49. Chen RT, Moro PL, Bauwens J, Bonhoeffer J. Obstetrical and neonatal case definitions for immunization safety data. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):5991–2.
50. World Health Organization (WHO) SAGE Immunization. Report of the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. 2014 Oct 1. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/SAGE_working_group_revised_report_vaccine_hesitancy.pdf?ua=1
51. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DM, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007–2012. *Vaccine*. 2014 Abr 17;32(19):2150-9.

52. Larson HJ, Clarke RM, Jarrett C, Eckersberger E, Levine Z, Schulz WS, Paterson P. Measuring trust in vaccination: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Mar 29 (recién aceptado):01-31.
53. Wilson RJ, Paterson P, Jarrett C, Larson HJ. Understanding factors influencing vaccination acceptance during pregnancy globally: a literature review. *Vaccine*. 2015 Nov 25;33(47):6420-
54. Lysterly AD, Mitchell LM, Armstrong EM, Harris LH, Kukla R, Kuppermann M, Little MO. Risk and the pregnant body. *Hastings Center Report*. 2009 Nov 12;39(6):34-42.
55. Ding H, Black CL, Ball S, Fink RV, Williams WW, Fiebelkorn AP, Lu PJ, Kahn KE, D'Angelo DV, Devlin R, Greby SM. Influenza Vaccination Coverage Among Pregnant Women-United States, 2016-17 Influenza Season. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2017 Set;66(38):1016-22.
56. MacDougall DM, Halperin SA. Improving rates of maternal immunization: challenges and opportunities. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Abr 2;12(4):857-65.
57. Lambach P, Hombach J, Ortiz JR. A global perspective of maternal influenza immunization. *Vaccine*. 2015 Nov;33(47):6376-9.
58. Healy CM, Rench MA, Montesinos DP, Ng N, Swaim LS. Knowledge and attitudes of pregnant women and their providers towards recommendations for immunization during pregnancy. *Vaccine*. 2015 Oct 5;33(41):5445-51.
59. World Health Organization (WHO), PATH. Maternal influenza immunization: Guidance to inform introduction of influenza vaccine in low and middle-income countries. Consultado 23 de abril del 2018. Disponible en: http://www.who.int/immunization/research/development/influenza_maternal_immunization/en/
60. Maharashtra Association of Anthropological Sciences, Swiss Tropical and Public Health Institute. Project protocol to assess awareness and acceptance of maternal influenza vaccination in low-resource settings. Commissioned by WHO. 2016. Consultado el 23 de abril del 2018. Disponible en: http://www.who.int/immunization/research/development/Project_Protocol_Annexures.pdf?ua=1
61. Pan American Health Organization (PAHO). Maternal and Neonatal Immunization Field Guide for Latin America and the Caribbean. Washington, D.C.: PAHO; 2017. Consultado el 23 de abril del 2018. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34150>
62. Jones KM, Carroll S, Hawks D, McElwain CA, Schulkin J. Efforts to improve immunization coverage during pregnancy among ob-gyns. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2016;2016.
63. Sanz E, Gomez-Lopez T, Martinez-Quintas MJ. 2001. Perception of teratogenic risk of common medicines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 95:127-131.
64. Cono J, Cragan JD, Jamieson DJ, Rasmussen SA. 2006. Prophylaxis and treatment of pregnant women for emerging infections and bioterrorism emergencies. *Emerg Infect Dis* 12:1631-1637.
65. World Health Organization (WHO). Communicating risk in public health emergencies: a WHO guideline for emergency risk communication (ERC) policy and practice. Ginebra: World Health Organization; 2017. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
66. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). CIOMS Guide to Vaccine Safety Communication: Report by Topic Group 3 of the CIOMS Working Group on Vaccine Safety. CIOMS. Ginebra, Suiza, 2018.
67. U.S. Institute of Medicine (IOM). Characterizing and communicating uncertainty in the assessment of benefits and risks of pharmaceutical products – workshop summary. Washington, DC: The National Academies Press, 2014. IOM Report

68. U.S. Institute of Medicine (IOM), Vaccine Safety Forum. Risk Communication and Vaccination: Summary of a Workshop. Washington, DC: The National Academies Press. 1997.
69. Kochhar S. Communicating Vaccine Safety During the Development and Introduction of Vaccines. *Curr Drug Saf.* 2015 (10) 55-59
70. Kummervold et al. Controversial vaccine trials in Ghana. *BMC Public Health* (2017) 17:642 DOI 10.1186/s12889-017-4618-8
71. Goldfarb I, Panda B, Wylie B, Riley L. Uptake of influenza vaccine in pregnant women during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Emerg Issues Prev Detect Treat Influenza Pregnant Women U S.* 2011;204(6, Supplement):S112-S115. doi:10.1016/j.ajog.2011.01.007
72. Shavell VI, Moniz MH, Gonik B, Beigi RH. Influenza immunization in pregnancy: overcoming patient and health care provider barriers. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3):S67-74.
73. Gesser-Edelsburg, A., Shir-Raz, Y., Hayek, S et al. Despite awareness of recommendations, why do health care workers not immunize pregnant women? *Am J Infect Control.* 2017;(45):436-9.
74. Lyerly AD, Robin SG, Jaffe E. Rubella and Zika vaccine research—a cautionary tale about caution. *JAMA Pediatr.* 2017 Ago 1;171(8):719-20.
75. Ding H, Black C, Ball S, et al. Pregnant Women and Flu Vaccination, Internet Panel Survey, United States, November 2017. Centers for Disease Control and Prevention. Consultado el 26 de enero del 2018. <https://www.cdc.gov/flu/fluview/pregnant-women-nov2017.htm>
76. Beigi RH, Fortner KB, Munoz FM, Roberts J, Gordon JL, Han HH, et al. Maternal Immunization: Opportunities for Scientific Advancement. *Clin Infect Dis.* 2014 Dic 15;59(suppl 7):S408-14.
77. Donahue JG, Kieke BA, King JP, et al. Association of spontaneous abortion with receipt of inactivated influenza vaccine containing H1N1pdm09 in 2010–11 and 2011–12. *Vaccine.* 2017;35(40):5314-5322. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.069
78. Sun L. What to know about a study of flu vaccine and miscarriage. *The Washington Post.* 13 de setiembre del 2017.
79. Associated Press. Study Prompts Call to Examine Flu Vaccine and Miscarriage. 13 de setiembre del 2017.
80. Brown H. It is Safe to Receive Flu Shot During Pregnancy. ACOG Communications Office. September 13, 2017. Disponible en: <https://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Statements/2017/It-is-Safe-to-Receive-Flu-Shot-During-Pregnancy>
81. Centers for Disease Control and Prevention (CDS). Flu Vaccination & Possible Safety Signal: Information & Guidance for Health Care Providers. September 13, 2017. Accessed at <https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccination-possible-safety-signal.html>
82. Sperling RS, Riley LE. Influenza Vaccination, Pregnancy Safety, and Risk of Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol.* 2018 May 1;131(5):799-802.
83. Humans Vaccines Project. SCIENTIFIC PLAN: Determining the Rules of the Human Immune System [internet] Disponible en: <http://www.humanvaccinesproject.org/work/scientific-plan/rules-of-immunogenicity-program/>
84. U.S. National Institutes of Health (NIH). Immune Mechanisms at the Maternal-Fetal Interface (R01 Clinical Trial Optional). Funding Opportunity Announcement (FOA) Number. RFA-AI-18-023. <https://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-AI-18-023.html>
85. Mastroianni AC, Henry LM, Robinson D, Bailey T, Faden RR, Little MO, Lyerly AD. Research with Pregnant Women: New Insights on Legal Decision-Making. *Hastings Center Report.* 2017 May;47(3):38-45.

86. Coalition for Epidemic Preparedness (CEPI) [webpage] Consultado el 20 de abril del 2018. <http://cepi.net/approach>
87. Grabowski H. Encouraging the development of new vaccines. *Health Aff.* 2005 May 1;24(3):697–700.
88. U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Tropical Disease Priority Review Vouchers: Guidance for Industry. 2016.
89. Public Readiness and Emergency Preparedness (PREP) Act. 42. Sect. 247d-6d, 247d-6e., P.L. No.109-148.
90. Pandemic and All-Hazards Preparedness Reauthorization Act of 2013 (PAHPRA) [Internet]. P.L. No.113-5, 127 Stat 161 2013. Disponible en: <https://www.fda.gov/EmergencyPreparedness/Counterterrorism/MedicalCountermeasures/MCMLegalRegulatoryandPolicyFramework/ucm359581.htm>.
91. Attaran A, Wilson K. The Ebola Vaccine, Iatrogenic Injuries, and Legal Liability. *PLoS Med.* 2015;12(12):e1001911. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001911>
92. Halabi SF, Omer SB. A Global Vaccine Injury Compensation System. *JAMA.* 2017;317(5):471-472. doi:10.1001/jama.2016.19492
93. Wilson K. Protecting vaccine programs and the public. *CMAJ.* 2007;176(12):1681, 1683.
94. Poland GA, Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Palacios R, Ho PL, Kalil J. Development of vaccines against Zika virus. *Lancet Infect Dis.* 2018 Ene 26.
95. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2005 Mar 1:216-9.
96. Dreier JW, Andersen AM, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics.* 2014 Feb 1:peds-2013.
97. Hutson MR, Keyte AL, Hernández-Morales M, Gibbs E, Kupchinsky ZA, Argyridis I, Erwin KN, Pegram K, Kneifel M, Rosenberg PB, Matak P. Temperature-activated ion channels in neural crest cells confer maternal fever-associated birth defects. *Sci. Signal.* 2017 Oct 10;10(500):eaal4055.
98. Ajayi NA, Nwigwe CG, Azuogu BN, et al. Containing a Lassa fever epidemic in a resource-limited setting: outbreak description and lessons learned from Abakaliki, Nigeria (January–March 2012). *Int J Infect Dis.* 2013;17(11):e1011–e1016
99. Dahmane A, van Griensven J, Van Herp M, et al. Constraints in the diagnosis and treatment of Lassa fever and the effect on mortality in hospitalized children and women with obstetric conditions in a rural district hospital in Sierra Leone. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108(3):126–132
100. World Health Organization (WHO) Lassa Fever Fact Sheet. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/lassa-fever>
101. Sinclair SM, Jones JK, Miller RK, Greene MF, Kwo PY, Maddrey WC. The Ribavirin Pregnancy Registry: an interim analysis of potential teratogenicity at the mid-point of enrollment. *Drug Saf.* 2017 Dic 1;40(12):1205-18.
102. CEPI pipeline dataset, Lassa. Updated August 2017. Accessed 20 April 2018. Disponible en: <http://cepi.net/sites/default/files/PDF%20Pipeline%20dataset%20Lassa%20Aug2017.pdf>
103. CEPI. A global insurance policy to defend against future epidemics (booklet). Consultado el 1 de agosto del 2018. Disponible en: http://cepi.net/sites/default/files/CEPI%20booklet%20final_0.pdf
104. Gruber MF. Maternal immunization: US FDA regulatory considerations. *Vaccine*2003;21(Jul (24)):3487–91
105. Roberts JN, Gruber MF. Regulatory considerations in the clinical development of vaccines indicated for use during pregnancy. *Vaccine.* 2015 Feb 18;33(8):966-72

106. World Health Organization (WHO). Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, WHO Technical Report Series, No.1004, 2017.
107. HHS, FDA, CBER, CDER. Guidance for Industry: M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. 2010. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm073246.pdf>. La FDA también circuló para comentarios la guía en borrador, en abril del 2018. La guía no estaba terminada al momento de completar este reporte.
108. Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines*. 2012 Abr 1;11(4):427-48.
109. Schlaudecker EP, Ambroggio L, McNeal MM, Finkelman FD, Way SS. Declining responsiveness to influenza vaccination with progression of human pregnancy. *Vaccine*. 2018 Jun 22.
110. Hayes EB. Is it time for a new yellow fever vaccine?. *Vaccine*. 2010 Nov 29;28(51):8073-6.
111. Monath TP, Fowler E, Johnson CT, Balseer J, Morin MJ, Sisti M, Trent DW. An inactivated cell-culture vaccine against yellow fever. *N Engl J Med*. 2011 Abr 7;364(14):1326-33
112. Maciel M Jr, Cruz FdSP, Cordeiro MT, da Motta MA, Casemiro KMSdM, Maia RdCC, et al. (2015) A DNA Vaccine against Yellow Fever Virus: Development and Evaluation. *PLoS Negl Trop Dis* 9(4): e0003693. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003693>
113. Pereira RC, Silva AN, Souza MC, Silva MV, Neves PP, Silva AA, Matos DD, Herrera MA, Yamamura AM, Freire MS, Gaspar LP. An inactivated yellow fever 17DD vaccine cultivated in Vero cell cultures. *Vaccine*. 2015 Ago 20;33(35):4261-8.
114. Beck AS, Barrett AD. Current status and future prospects of yellow fever vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2015 Nov 2;14(11):1479-92.
115. Monath TP, Woodall JP, Gubler DJ, Yuill TM, Mackenzie JS, Martins RM, Reiter P, Heymann DL. Yellow fever vaccine supply: a possible solution. *Lancet*. 2016 Abr 16;387(10028):1599-600.
116. Lucey DA, Donaldson HD. Yellow fever vaccine shortages in the United States and abroad: a critical issue. *Ann Int Med*. 2017;167:664-665
117. Mandl CW, Aberle JH, Aberle SW, Holzmann H, Allison SL, Heinz FX. In vitro-synthesized infectious RNA as an attenuated live vaccine in a flavivirus model. *Nat Med*. 1998(4):1438-1440
118. Geall AJ, Mandl CW, Ulmer JB. RNA: The new revolution in nucleic acid vaccines. *Semin Immunol*. 25(2): 152-159.
119. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 87(3), 337-339 (1993).
120. Clinical Development and Requirements for Licensure of Vaccines Intended for Use During Pregnancy to Prevent Disease in the Infant—FDA Briefing Document Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM472056.pdf>
121. Bonhoeffer J, Kochhar S, Hirschfeld S, Heath PT, Jones CE, Bauwens J, et al. Global alignment of immunization safety assessment in pregnancy—The GAIA project. *Vaccine*. 2016 Dic 1;34(49):5993-7
122. Global Alignment of Immunization Safety Assessment in Pregnancy (GAIA). <http://gaia-consortium.net/>
123. World Health Organization (WHO). Global Vaccine Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of Immunization during Pregnancy: A review of the evidence. World Health Organization; 2014

124. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1999 Jun 10;340(23):1796-9.
125. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*. 2010 Mar 2;340:c712.
126. Panagiotou OA, Befano BL, Gonzalez P, Rodríguez AC, Herrero R, et al. Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial. *BMJ*. 2015 Ene 1;351:h4358.
127. U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Code of Federal Regulations: Title 45, Part 46, Protection of Human Subjects [Internet]. 2009 [cited 2017 Abr 10]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/45-cfr-46/>.
128. *Nota: El Departamento de Salud Humana (HHS) de los Estados Unidos y otras 15 agencias federales emitieron una regulación final para actualizar estas regulaciones. La mayoría de las provisiones nuevas habrían de ser efectivas a partir de enero del 2019. Ver: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/regulations/finalized-revisions-common-rule/index.html>
129. Johnson LSM. When Hypothetical Vulnerability Becomes Actual: Research Participation and the Autonomy of Pregnant Women. In: Baylis F, Ballantyne A, editors. *Clinical Research Involving Pregnant Women*. Springer International Publishing; 2016. p. 161–78. (Research Ethics Forum).
130. Schonfeld T. The perils of protection: vulnerability and women in clinical research. *Theor Med Bioeth*. 2013 Jun 1;34(3):189–206.
131. National Committee of BioEthics of Saudi Arabia. *Implementing Regulations of the Law of Ethics of Research on Living Creatures*: 2nda Ed. 2016.
132. Uganda National Council on Science and Technology (UNCST). *National Guidelines for Research involving Humans as Research Participants*. Kampala, Uganda. Julio del 2014.
133. Saenz C, Cheah PY, van der Graaf R, Henry LM, Mastroianni AC. Ethics, regulation, and beyond: the landscape of research with pregnant women. *Reprod Health*. 2017 Dic;14(3):173.
134. Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C. What Makes Clinical Research in Developing Countries Ethical? The Benchmarks of Ethical Research. *J Infect Dis*. 2004 Mar 1;189(5):930–7
135. World Health Organization (WHO). Good participatory practice guidelines for trials of emerging (and re-emerging) pathogens that are likely to cause severe outbreaks in the near future and for which few or no medical countermeasures exist (GPP-EP). [DRAFT] Dic 2016. [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.who.int/csr/research-and-development/documents/GPP-EP-Dic-2016.pdf>.
136. McQuaid F, Jones C, Stevens Z, Plumb J, Hughes R, Bedford H, et al. Factors influencing women's attitudes towards antenatal vaccines, group B Streptococcus and clinical trial participation in pregnancy: an online survey. *BMJ Open*. 2016 Abr 20;6(4):e010790
137. Frew PM, Saint-Victor DS, Isaacs MB, Kim S, Swamy GK, Sheffield JS, et al. Recruitment and Retention of Pregnant Women Into Clinical Research Trials: An Overview of Challenges, Facilitators, and Best Practices. *Clin Infect Dis*. 2014 Dic 15;59(suppl 7):S400–7
138. Divala TH, Mungwira RG, Laufer MK. Moving targets: The challenges of studying infectious diseases among pregnant women in resource limited settings. *Vaccine*. 2015 Nov 25;33(47):6401–5.
139. World Health Organization (WHO). Draft Ebola/ Marburg Research and Development (R&D) Roadmap. p.3-4. Posted May 2018. Consultado el 7 de agosto del 2018. Disponible en: http://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Ebola-Marburg_Draft_Roadmap_publiccomment_MAY2018.pdf

140. World Health Organization (WHO). Draft Roadmap for Research and Product Development against Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF). p.10. Publicado el 19 de junio del 2018. Consultado el 7 de agosto del 2018. Disponible en: <http://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/cchf-draft-r-and-d-roadmap.pdf>
141. Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for Vaccinating Pregnant Women (internet). 2016. Consultado el 1 de agosto del 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp/guidelines.html>
142. Cavalcanti DP, et al. Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy. *Trop Med Int Health*. 2007;12:833-837
143. Suzano CE, et al. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine*. 2006; 24: 1421-1426
144. Nishioka Sde A, et al. Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study. *Trop Med Int Health*. 1998; 3: 29-33
145. Preblud SR, Serdula MK, Frank JA, Jr, Hinman AR. From the Center for Disease Control. Current status of rubella in the United States, 1969–1979. *J Infect Dis*. 1980;142(5):776–779
146. Badell ML, Meaney-Delman D, Tuuli MG, Rasmussen SA, Petersen BW, Sheffield JS, Beigi RH, Damon IK, Jamieson DJ. Risks Associated With Smallpox Vaccination in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015 Jun;125(6):1439-51.
147. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):505-518. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32621-6.
148. Wynia MK. Ethics and public health emergencies: rationing vaccines. *Am J Bioeth*. 2006 Dic 1;6(6):4-7.
149. Moodley K, Hardie K, Selgelid MJ, Waldman RJ, Strebel P, Rees H, Durrheim DN. Ethical considerations for vaccination programmes in acute humanitarian emergencies. *Bull World Health Organ*. 2013;91:290-7.
150. Zimmerman RK. Rationing of influenza vaccine during a pandemic: ethical analyses. *Vaccine*. 2007 Mar 1;25(11):2019-26.
151. Straetemans M, Buchholz U, Reiter S, Haas W, Krause G. Prioritization strategies for pandemic influenza vaccine in 27 countries of the European Union and the Global Health Security Action Group: a review. *BMC Public Health*. 2007 Dic;7(1):236.
152. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Exposure to Medicinal Products During Pregnancy: Need for Post-Authorisation Data. European Medicines Agency; 2005. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011303.pdf
153. U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act 2011. [Internet]. 2011. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM172001.pdf>.
154. Cohet C, Rosillon D, Willame C, Haguinet F, Marenne M-N, Fontaine S, et al. Challenges in conducting post-authorisation safety studies (PASS): A vaccine manufacturer's view. *Vaccine*. 2017 May 25;35(23):3041–9
155. Ali M, Nelson A, Luquero FJ, Azman AS, Debes AK, Mwesawina M'bang'ombe M, Seyama L, Kachale E, Zuze K, Malichi D, Zulu F. Safety of a killed oral cholera vaccine (Shanchol) in pregnant women in Malawi: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017 May 1;17(5):538-44.
156. Grout L, Martinez-Pino I, Ciglenecki I, et al. Pregnancy outcomes after a mass vaccination campaign with an oral cholera vaccine in Guinea: a retrospective cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*; 2015;9:e0004274

157. Khan AI, Ali M, Chowdhury F, Saha A, Khan IA, Khan A, Akter A, Asaduzzaman M, Islam MT, Kabir A, You YA. Safety of the oral cholera vaccine in pregnancy: Retrospective findings from a subgroup following mass vaccination campaign in Dhaka, Bangladesh. *Vaccine*. 2017 Mar 13;35(11):1538-43.
158. European Medicines Agency (EMA). Post- authorisation measures: questions and answers [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000037.jsp&mid=WC0b01ac0580023e7a.
159. European Medicines Agency (EMA). Conditional marketing authorisation [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp&mid=WC0b01ac05809f843b.
160. Lyster AD, Faden RR. Willingness to donate frozen embryos for stem cell research. *Science*. 2007;317:46-47. doi:10.1126/science.1145067
161. World Health Organization (WHO). Cholera vaccines: WHO position paper–August 2017. *Weekly Epidemiological Record*. 2017 Ago 25;92(34):477-98.
162. Bar-Oz B, Levichek Z, Moretti ME, Mah C, Andreou S, Koren G. Pregnancy outcome following rubella vaccination: A prospective controlled study. *Am J Med Genet A*. 2004 Set 15;130A(1):52–4.
163. Ebbin AJ, Wilson MG, Chandor SB, Wehrle PF. Inadvertent rubella immunization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;117(4):505–12
164. Wyll SA, Herrmann KL. Inadvertent Rubella Vaccination of Pregnant Women: Fetal Risk in 215 Cases. *JAMA*. 1973;225(12):1472–6.
165. Lopalco PL, DeStefano F. The complementary roles of Phase 3 trials and post-licensure surveillance in the evaluation of new vaccines. *Vaccine*. 2015 Mar 24;33(13):1541–8.
166. Nesin M, Sparer O. Vaccine monitoring systems: A potential model for medications in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015 Nov;39(7):524-9. doi: 10.1053/j.semperi.2015.08.005.
167. U.S. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. The Sentinel Post-Licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) System: Public Workshop. [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/ucm490175.htm>
168. Kohl KS, Bonhoeffer J, Braun MM, Chen RT, Duclos P, Heijbel H, et al. The Brighton Collaboration: Creating a Global Standard for Case Definitions (and Guidelines) for Adverse Events Following Immunization. In: *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology)*. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005
169. Cassidy C, MacDonald NE, Steenbeek A, Top KA. Adverse event following immunization surveillance systems for pregnant women and their infants: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Abr 1;24(4):361–7
170. Cassidy C, MacDonald NE, Steenbeek A, Ortiz JR, Zuber PLF, Top KA. A global survey of adverse event following immunization surveillance systems for pregnant women and their infants. *Hum Vaccines Immunother*. 2016 Ago;12(8):2010–6
171. Fulton TR, Narayanan D, Bonhoeffer J, Ortiz JR, Lambach P, Omer SB. A systematic review of adverse events following immunization during pregnancy and the newborn period. *Vaccine*. 2015 Nov;33(47):6453–65
172. Omer SB. Maternal Immunization. *N Engl J Med*. 2017 Mar 29. 376(13):1256-67.
173. Paradiso PR. Maternal Immunization: the influence of liability issues on vaccine development. *Vaccine*. 2001 Oct 15. 20(Suppl 1):S73-4.
174. Swamy GK, Beigi RH. Maternal benefits of immunization during pregnancy. *Vaccine*. 2015 Nov 25;33(47):6436-40.
175. Swamy GK, Heine RP. Vaccinations for Pregnant Women. *Obstet Gynecol*. 2015 Ene 1;125(1):212-26.

176. Abramson JS, Mason E. Strengthening maternal immunization to improve the health of mothers and infants. *The Lancet*. 2016 Jun 29;388(10059):2562-4.
177. Kachikis A, Englund JA. Maternal immunization: Optimizing protection for the mother and infant. *Journal of Infection*. 2016 Jul 5;72:S83-90.
178. Healy CM. Vaccines in pregnant women and research initiatives. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2012 Jun 1;55(2):474-86.
179. ACOG Committee Opinion No. 566: Update on Immunization and Pregnancy: Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination. *Obstet Gynecol*. 2013;121(6).
180. ACOG Committee Opinion No. 608: Influenza Vaccination During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;124(3).
181. Maternal Immunization Working Group. The National Vaccine Advisory Committee: Overcoming Barriers and Identifying Opportunities for Developing Maternal Immunizations [Internet]. HHS; 2016 Set. Disponible en: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/nvacmaternalimmunization2016report.pdf>.
182. Gruber M. FDA Update: Vaccines For Use in Pregnancy to Protect Young Infants from Disease [Internet]. 2016 Jun 30. Disponible en: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm508553.htm>.
183. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011 Ago 15;157(3):175-82.
184. McCormack S, Best B. Obstetric Pharmacokinetic Dosing Studies are Urgently Needed. *Front Pediatr*. 2014;2:9.
185. International Conference on Harmonisation (ICH) Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. ICH Tripartate Guideline: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization For Pharmaceuticals. 2009 June 11.
186. Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, Heine RP, Nguyen C, Bergman KL, et al. Designing Drug Trials: Considerations for Pregnant Women. *Clin Infect Dis*. 2014 Dic 15;59(suppl 7):S437-44.
187. van der Zande I, van der Graaf R, Browne J, van Delden J. Fair Inclusion of Pregnant Women in Clinical Research: A Systematic Review of Reported Reasons for Exclusion. In: Baylis F, Ballantyne A, editors. *Clinical Research Involving Pregnant Women*. Springer; 2016. p. 65-94.
188. Krubiner CB, Faden RR, Cadigan RJ, Gilbert SZ, Henry LM, Little MO, et al. Advancing HIV research with pregnant women: navigating challenges and opportunities. *AIDS*. 2016 Set 24;30(15):2261-5.
189. Merton V. Ethical obstacles to the participation of women in biomedical research. In: Wolf SM, editor. *Feminism and bioethics: Beyond reproduction*. Nueva York: Oxford University Press; 1996. p. 216-51.
190. Lyerly AD, Little MO, Faden RR. The National Children's Study: A Golden Opportunity to Advance the Health of Pregnant Women. *Am J Public Health*. 2009 Oct 1;99(10):1742-5.
191. Little MO, Wickremsinhe MN, Lyerly AD. Acetaminophen in pregnancy and adverse childhood neurodevelopment. *JAMA Pediatr*. 2017 Abr 1;171(4):395-6.
192. Lyerly AD, Little MO, Faden RR. Pregnancy and Clinical Research. *Hastings Cent Rep*. 2008;38(6):53-53.
193. Lyerly AD, Little MO, Faden RR. Reframing the Framework: Toward Fair Inclusion of Pregnant Women as Participants in Research. *Am J Bioeth*. 2011;11(5):50-2.
194. "Enrolling Pregnant Women" Issues in Clinical Research: An ORWH Research Forum [Internet]. Office of Research on Women's Health, National Institutes of Health; 2010 Oct. Disponible en: <https://orwh.od.nih.gov/resources/pdf/ORWH-EPW-Report-2010.pdf>.

195. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Establishing Pregnancy Exposure Registries [Internet]. Consultado el 1 de agosto del 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071639.pdf>.
196. Mitchell AA. Systematic Identification of Drugs That Cause Birth Defects — A New Opportunity. *N Engl J Med*. 2003 Dic 25;349(26):2556–9.
197. Chambers CD, Polifka JE, Friedman JM. Drug Safety in Pregnant Women and Their Babies: Ignorance Not Bliss. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Ene 1;83(1):181–3.
198. Charlton R, de Vries C. Systematic overview of data sources for drug safety in pregnancy research: Consultancy EMA/2010/29/CN prepared for the European Medicines Agency, June 2012 updated for ENCePP June 2016. University of Bath; 2016 Jun.
199. Greene MF. FDA drug labeling for pregnancy and lactation drug safety monitoring systems. In *Seminars in perinatology* 2015 Nov 1;39(7):520-523.
200. Cunnington M, Messenheimer J. Chapter 17 Pregnancy Registries: Strengths, Weaknesses, and Bias Interpretation of Pregnancy Registry Data. *Int Rev Neurobiol*. 2008 Ene 1;83:283–304.
201. Foulkes MA, Grady C, Spong CY, Bates A, Clayton JA. Clinical Research Enrolling Pregnant Women: A Workshop Summary. *J Womens Health*. 2011 Oct;20(10):1429–32.
202. FDA Research, Policy, and Workshops on Women in Clinical Trials [Internet]. 2016. Consultado el 1 de agosto del 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/womenshealthresearch/ucm131731.htm>.
203. Powers M, Faden RR. *Social Justice: The Moral Foundations of Public Health and Health Policy*. Oxford University Press; 2006. 258 p.
204. Kass NE. An Ethics Framework for Public Health. *Am J Public Health*. 2001 Nov;91(11):1776–82.
205. Faden R, Shebaya S. Public Health Ethics. In: Zalta E, editor. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. Metaphysics Research Lab, Stanford University; 2016.
206. Schantz-Dunn J, Nour NM. Malaria and Pregnancy: A Global Health Perspective. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(3):186–92.
207. Gray RH, Li X, Kigozi G, Serwadda D, Brahmbhatt H, Wabwire-Mangen F, et al. Increased risk of incident HIV during pregnancy in Rakai, Uganda: a prospective study. *The Lancet*. 2005 Oct 7;366(9492):1182–8.
208. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health*. 2014 Dic 1;2(12):e710–6.
209. Blehar MC, Spong C, Grady C, Goldkind SF, Sahin L, Clayton JA. Enrolling Pregnant Women: Issues in Clinical Research. *Womens Health Issues*. 2013 Ene;23(1):e39–45.
210. Wild V. How are pregnant women vulnerable research participants? *Int J Fem Approaches Bioeth*. 2012 Oct 18;5(2):82–104.
211. Rid A, Wendler D. A Framework for Risk-Benefit Evaluations in Biomedical Research. *Kennedy Inst Ethics J*. 2011 Jun 5;21(2):141–79.
212. Mastroianni A, Kahn J. Swinging on the Pendulum: Shifting Views of Justice in Human Subjects Research. *Hastings Cent Rep*. 2001 May 6;31(3):21–8.
213. Mastroianni A, Faden R, Federman D. *Women and Health Research: Ethical and Legal Issues of Including Women in Clinical Studies*. National Academies Press; 1994. p.297.



Pregnancy Research Ethics
for Vaccines, Epidemics,
and New Technologies

PREVENT

