

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS COVID ARNm Y EMBARAZO

Juan Erviti López

10/05/2022

ORCID nº 0000-0003-3396-2102

0. Introducción

Durante las últimas semanas, un importante número de personas me han mostrado su interés por tener alguna información contrastada sobre los efectos de las vacunas covid en el embarazo. Por ello, he realizado el siguiente informe por si pudiera ser de utilidad, que ha sido revisado por expertos en farmacovigilancia, y que se estructura de la siguiente manera:

1. Plausibilidad biológica de que las vacunas ARNm produzcan daños en el feto.
2. Estudios en animales.
3. Información de las Fichas Técnicas de las vacunas ARNm.
4. Registro de notificaciones voluntarias en las bases de datos de reacciones adversas de Europa y EEUU.
5. Estudios observacionales.
6. Estudios postautorización en embarazo exigidos por las agencias reguladoras.
7. Datos propios de la compañía Pfizer
8. Conclusiones.

1. Plausibilidad biológica de que las vacunas ARNm produzcan daños en el feto

Los efectos potenciales de las vacunas en mujeres embarazadas es un tema muy importante y, a su vez, bastante desconocido. Una de las preguntas básicas es si el ARNm de las vacunas puede acceder al núcleo de la célula y establecer algún tipo de interacción con el material genético del individuo y, en el caso de una mujer embarazada, también con el feto. Para ello, deberían darse varios fenómenos. En primer lugar, el acceso del ARNm al interior del núcleo. Después, la transcripción inversa de ARNm a ADN y, finalmente, la inclusión de este ADN de origen vacunal en el ADN del individuo.

La síntesis de proteínas se basa en la lectura de la información del ADN del núcleo. La fracción correspondiente del ADN se transcribe a ARNm, que tiene la capacidad de salir del núcleo al citoplasma celular. Una vez ahí, los ribosomas leen la información del ARNm y sintetizan la proteína correspondiente. Sin embargo, ahora estamos hablando sobre la posibilidad inversa, es decir, que el ARNm pueda convertirse en ADN y, a su vez, integrarse en el núcleo. Esto no es algo nuevo pues, en nuestro genoma, tenemos restos de ADN originarios de varios virus. Para que este proceso se lleve a cabo, una de las piezas claves es la presencia de una transcriptasa inversa, es decir, una enzima que sea capaz de convertir (transcribir) el ARNm en ADN.

El organismo humano tiene un retrotransposón denominado LINE-1 que es un acrónimo en inglés de *Long Interspersed Nuclear Elements* (LINE) o “elemento nuclear largo intercalado-1”. La denominación “retrotransposón” significa que tiene la capacidad de hacer el ciclo completo, es decir, transportar el ARNm desde el citoplasma al interior del núcleo, allí transcribir el ARNm a ADN (retrotranscripción o transcripción inversa) y, además, integrarlo en el ADN original de la célula del individuo.

Cuando se secuenció por primera vez el genoma humano, una de las sorpresas fue el observar que el 17% del genoma de todas las células consistía en múltiples copias de LINE-1. En cada célula tenemos más de 500.000 copias de LINE-1, de las que unas 150 están activas y estrechamente reguladas (fundamentalmente silenciadas). LINE-1 puede hacer copias de sí mismo e integrarlas en el núcleo (de ahí la ingente cantidad de copias de LINE-1 que tenemos en cada célula), pero también puede integrar otros ARNm provenientes de diferentes organismos en el ADN de la célula (1).

La cantidad de LINE-1 en células germinales (óvulo y espermatozoide) es muy alta. Sigue siendo alta, pero menos, en el cigoto, blástula y embrión. Es decir, LINE-1 está activo en línea germinal y en embriogénesis temprana. También se sabe que está activo, aunque en menor medida, en neuronas, linfocitos y células cancerígenas.

La función de LINE-1 tiene que ver con permitir una mayor diversidad y la incorporación de material genético exógeno, de organismos ajenos al ser humano, lo que favorece la diferenciación de los individuos para que luego sobrevivan los que mejor se adaptan al medio, según las leyes de Darwin. En el caso de las neuronas, podría ser un mecanismo que contribuyera a una mayor plasticidad neuronal. Sin embargo, si la información incorporada al ADN de la célula es nociva, las consecuencias podrían ser nefastas. Por lo tanto, se trata de un arma de doble filo.

Zhang L y cols. (2) estudiaron la posibilidad de que el virus SARS-CoV-2 se integrara en el genoma humano como ADN. Para ello, transfectaron (introdujeron el virus en) células de riñón de embrión humano, ricas en LINE-1. Pudieron comprobar que el ARNm viral se retrotranscribía a ADN y que, además, se integraba en el ADN de las células. También observaron la presencia de “transcriptos quiméricos”, es decir, fragmentos de ARNm procedentes de varios genes diferentes que incluyen parte de la información original del virus y parte de la célula del individuo. Es decir, las células de los individuos podían sintetizar proteínas del virus y también proteínas de “fusión”, nuevas estructuras mezcla de proteínas del virus y humanas.

Ahora la pregunta lógica es... [¿podría pasar esto mismo con el ARNm de las vacunas?](#) Parte de la respuesta a esta pregunta la conocemos gracias a un equipo investigador sueco. Aldén M y cols. (3) transfectaron células tumorales hepáticas humanas con el ARNm de la vacuna de Pfizer. Uno de los motivos para elegir células tumorales es que se replican activamente y son más fáciles de conservar.

Los autores demostraron que el ARNm vacunal entra al núcleo del hepatocito a las 6 horas, aproximadamente, de la administración. También demostraron que el ARN vacunal aumenta la expresión de LINE-1.

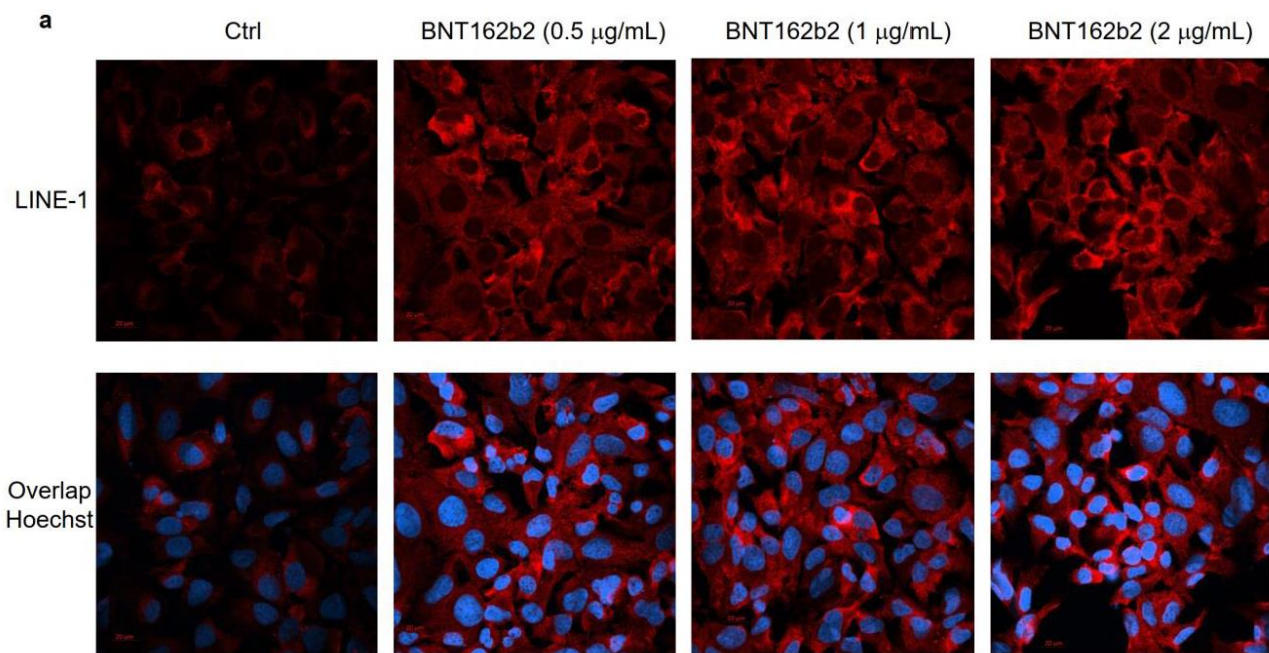


Figura 1. Inmunohistoquímica de células Huh7 tratadas con BNT162b2 sobre la distribución de proteína LINE-1

En la figura 1, en la fila superior, se observa a la izquierda la imagen de los hepatocitos antes de administrar la vacuna. La tonalidad roja es la reacción inmunohistoquímica que demuestra la presencia de LINE-1. Antes de la administración hay escasa presencia de proteína LINE-1, que se incrementa notablemente tras la administración de la vacuna. En la fila de abajo, la tinción Hoechst (azul) sirve para identificar el núcleo de la célula y nos confirma que la proteína LINE-1 está en el núcleo de los hepatocitos.

Los autores también demuestran que el ARNm vacunal se retrotranscribe a ADN. Posteriormente aislaron el ADN y lo secuenciaron, comprobando que se trataba de la secuencia que codifica para la síntesis de la proteína espícula vacunal.

Llegados a este punto, lo que sabemos hasta el momento es que el ARNm vacunal...:

- se introduce rápidamente en el núcleo de la célula
- incrementa la expresión de LINE-1
- se retrotranscribe a ADN

Los interrogantes que quedan por resolver sobre este ADN de origen vacunal serían:

- ¿puede integrarse en el genoma?
- ¿puede modificar la expresión de nuestros genes?
- ¿puede cambiar el genoma humano?

Todavía no tenemos respuesta para estas tres preguntas ya que no se han publicado estudios que aborden estas cuestiones.

Por otro lado, Jiang et al. (4) demostraron *in vitro* que la proteína espícula entra al núcleo e inhibe la importación de enzimas reparadoras del daño en el ADN de linfocitos. Según los autores, esto podría impedir la inmunidad adaptativa lo que favorecería la aparición de daños tras la administración de vacunas que generan proteína espícula.

Las vacunas también podrían tener algún efecto a nivel de desarrollo de la placenta. La proteína sincitina-1 facilita la formación de la membrana de la placenta que se adhiere al útero. Esta membrana también ayuda a prevenir que el sistema inmunológico de la madre ataque al feto como si fuese un objeto extraño. Se necesitan estudios que aclaren si la proteína espícula podría inhibir la sincitina-1, lo que llevaría a un aumento de abortos espontáneos. En un estudio sobre 15 mujeres embarazadas, en todas ellas se observó un aumento de anticuerpos contra sincitina-1 tras la primera dosis de la vacuna de Pfizer, aunque este incremento no parece que fuera clínicamente relevante (5). Sería importante hacer estudios bien diseñados de mayor tamaño muestral, dado que la alteración en la expresión de sincitina-1 se relaciona con una serie de problemas como pre-eclampsia, hemolisis, alteración de enzimas hepáticas, trombocitopenia, restricción del crecimiento intrauterino o diabetes gestacional. Por otro lado, también tiene un papel en la fusión de los gametos (tanto los espermatozoides como óvulos cuentan con receptores ACE2 y de sincitina-1, también localizados en testículo y ovario). En un estudio en 45 hombres no se observaron cambios significativos en la calidad del espermatozoides (6), pero este trabajo no valoró la capacidad de fusión entre gametos, aspecto que puede ser relevante.

También hay que considerar los daños que podrían inducir las vacunas en el feto de forma indirecta. Por ejemplo, se ha descrito que tienen efectos pro-inflamatorios importantes (7), lo que podría producir daños indirectos en el cerebro del feto (8).

Por otro lado, ya se sabía la posibilidad de que la proteína espícula interactuara con una serie de receptores presentes en el cerebro del feto, como son ACE2, TMPRSS2, y FURIN. Además, recientemente se ha descrito que la subunidad S de la proteína espícula también interacciona con otros receptores del cerebro del feto como ZDHHC5, GOLGA7 y ATP1A1), lo que podría causar daño en el cerebro fetal de forma directa o indirecta (9).

¿Cuánto tiempo podrían durar los efectos de las vacunas?

Hay dos argumentos frecuentemente esgrimidos para transmitir la idea de que las vacunas ARNm son seguras. El primero, es que la administración se realiza en el músculo deltoides y los efectos se observan a nivel local, sin darse una afectación sistémica. Sin embargo, esto no es cierto y se ha demostrado que las vacunas se distribuyen prácticamente por todo el organismo, incluido el cerebro, ya que pueden atravesar la barrera hematoencefálica (10).

El segundo de los argumentos es que el ARNm apenas dura unas pocas horas en el cuerpo humano y, por lo tanto, es poco probable que las vacunas provoquen eventos adversos graves. Sin embargo, esto es cierto para el ARNm endógeno, pero no para el ARNm de la vacuna, ya que el estudio mencionado anteriormente muestra una duración mucho más prolongada de las nanopartículas de ARNm en el cuerpo. El ARNm vacunal fue modificado de diferentes maneras para aumentar su eficacia en la producción de proteína espícula y su estabilidad, de modo que la duración en el

organismo se prolonga notablemente. En concreto, se añadieron unos codones ricos en guanina y citosina lo que puede aumentar la capacidad de proteína espícula hasta 100 veces (11). Además, para aumentar la estabilidad, la uridina se reemplazó por N-metil-uridina (12) y se modificó el ARNm para codificar dos prolinas que estabilizan la subunidad S de la proteína espícula (13). Como consecuencia de todo ello, en un estudio se observó la presencia de exosomas circulantes que contenían proteína espícula 14 días después de la vacunación (14) y, en otro trabajo, se detectó ARNm vacunal en ganglios axilares 60 días después de la segunda dosis de la vacuna. Es decir, los efectos de las vacunas podrían observarse dos meses después de la administración o, incluso, más tarde (15).

Todo ello indica que las vacunas duran un tiempo suficiente en el organismo como para producir algún tipo de efecto durante el embarazo.

2. Estudios en animales

El gobierno de Australia publicó un [dosier científico](#) de Pfizer en el que se incluye información sobre las pruebas de fertilidad y desarrollo embrionario realizadas en ratas Wistar[Han], cuyo informe fue realizado el 22/12/2020 (sección 6, páginas 54-56).

Los abortos espontáneos en el grupo control fueron un 4,1% frente a un 9,8% en el grupo vacunado (BNT162b2). Las diferencias fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, la compañía argumentó que la incidencia observada entraba dentro del rango descrito en datos de controles históricos con ratas Wistar[Han], (2,6% a 13,8%). Se trata de 27 estudios que incluyen 568 ratas embarazadas. No se especifica en qué año se realizaron dichos estudios. No obstante, es llamativa la diferencia observada entre el grupo de ratas control y vacunadas dentro del estudio realizado.

También se evaluaron las alteraciones y malformaciones fetales. Para ello, parte de las ratas fueron sometidas a cesárea y, otra parte, tuvieron la descendencia de forma natural (camada). A continuación, se reproduce la tabla original (adaptada) en la que se distingue la incidencia total de la observada en camadas naturales.

Anormalidad	Incidencia total [incidencia en camada natural]		Rango de datos en controles históricos (%) - Wistar[Han]
	Control	BNT162b2	
Arco aórtico derecho (malformación)	0/133 [0/21]	1/132 [1/21]	0-1,0 ^c [0-5,0]
Ausencia o hipoplasia severa del maxilar inferior (agnatia) (malformación)	0/277 [0/21]	1/276 [1/21]	GD20: 0-0,4 ^b [0-4,8]
Lóbulo pulmonar ausente (anomalía)	0/133 [0/21]	1/132 [1/21]	0-0.71 ^d [0-4.17]
Gastrosquisis (malformación)	0/277 [0/21]	1/276 [1/21]	0-0,5 ^c [0-5.0]
Transposición de arteria umbilical (variación)	7/133 [6/21]	13/ 132 [8/21]	0-10 ^c [0-44]

Mandíbula corta, deforme o fusionada (<i>malformación</i>)	0/144 [0/21]	1/144 [1/21]	0-0,95 ^a [0-4,8]
Osificación incompleta del hioides (<i>anomalía</i>)	0/144 [0/21]	1/144 [1/21]	0-2 ^a [0-5]
Costillas onduladas (<i>anomalía</i>)	0/144 [0/21]	1/144 [1/21]	0-3,4 ^a [0-12,5]
Osificación incompleta de pared torácica (<i>anomalía</i>)	1/144 [1/21]	3/144 [3/21]	0-9,6 ^a [0-37,5]
Osificación incompleta del arco cervical (<i>anomalía</i>)	0/144 [0/21]	2/144 [2/21]	0-5,8 ^a [0-19,0]
Costilla lumbar 7 (<i>anomalía</i>)	1/144 [1/21]	3/144 [2/21]	0-3,2 ^a [0-13,6]
Costillas supernumerarias lumbares (<i>anomalía</i>)	3/144 [3/21]	12/ 144 [6/21]	0-9,7 ^a [0-50,0]

a: datos históricos de 17 estudios, 275 ratas (camada) y 1721 fetos del Center for Research Libraries (CRL) de Lyon (año: no especificado); b: datos históricos de 3 estudios, 70 ratas (camada) y 812 fetos del CRL Horsham (año: no especificado); c: datos históricos de 7 estudios, 148 ratas (camada) y 1618 fetos del CRL Horsham (año: no especificado); d: datos históricos de 16 estudios, 350 ratas (camada) y 1931 fetos del CRL Montreal (año: 2006-14).

Si consideramos el total de anomalías, malformaciones y variaciones, en el grupo control se observaron 12 casos en el total de fetos frente a 40 casos en el grupo vacunado. Si consideramos las camadas naturales (no cesáreas), se registraron 11 casos en el grupo control frente a 34 en el grupo vacunado. De forma análoga a lo ocurrido con los abortos espontáneos, la compañía argumentó que la incidencia observada entraba dentro del rango descrito en datos de controles históricos con ratas Wistar[Han]. No obstante, en este caso también es llamativa la diferencia observada entre el grupo de ratas control y vacunadas dentro del mismo estudio realizado.

3. Información de las agencias reguladoras sobre las vacunas ARNm

En el [informe de evaluación](#) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) sobre la vacuna de Pfizer reconoce que no hay información suficiente de la seguridad y eficacia en embarazo y lactancia. El informe de la EMA sobre la vacuna de [Moderna](#) menciona una serie de casos de aborto espontáneo en mujeres embarazadas vacunadas. No obstante, también comentan que se trata de algo relativamente frecuente, especialmente en el primer trimestre del embarazo, y que no hay datos concluyentes sobre la seguridad de la vacuna.

4. Registro de notificaciones voluntarias en las bases de datos de reacciones adversas de Europa y EEUU

La base de datos [Eudravigilance](#) recoge sospechas de reacciones adversas a medicamentos y vacunas. En el caso de la vacuna de Pfizer, la más empleada en nuestro medio, a fecha 19/03/2022 se habían notificado 593 sospechas de problemas congénitos, familiares o alteraciones genéticas. Las alteraciones congénitas descritas incluyen, entre otras, las siguientes: síndrome lumbar, ausencia de bóveda craneal, amputación, anomalía, estenosis aórtica, riñón quístico, quistes pulmonares, infección por citomegalovirus, problemas oculares, malformación del pie, problemas hematológicos, malformación de la mano, defectos en válvulas cardíacas, hidrocefalia, hidronefrosis, malformación

de articulaciones, metahemoglobinemia, telangiectasia, incompetencia de la válvula mitral, miastenia, miopatía, malformación (de nariz, boca, extremidades, pulmonar, piel, cráneo, columna, pulmonar, vascular), transposición de grandes vasos, nistagmus, atresia de la válvula tricúspide, así como anomalías de grandes vasos, del sistema nervioso central, cerebrovasculares, musculoesqueléticas, anquiloglosia, anomalía cromosómica en el feto, higroma quístico fetal, malformación fetal, y múltiples anomalías congénitas.

También se han descrito mutaciones genéticas como trisomías (en cromosomas 8, 13, 18 y 21), mutación en la kinasa Janus 2; mutación de los factores II y V; mutación del gen PTEN (preventivo del desarrollo de cáncer); déficit de los factores V, VIII, IX y XIII o de antitrombina III.

Hay 1901 notificaciones de aborto, 122 muertes fetales, 52 niños nacidos muertos y 7 muertes neonatales. Además, se han notificado 169 problemas en el feto, que se describen a continuación según su frecuencia: limitación del crecimiento (67), hipokinesia (52), parada cardíaca (9), distrés fetal (8), mala perfusión vascular (8), alteración cardíaca (5), anomalía en el crecimiento (4), hemorragia cerebral (4), hemorragia materno-fetal (3), “problema del feto” (2), taquicardia (1), alteración de la frecuencia cardíaca (1), “daño fetal” (1), “problemas fetales” (1), malnutrición (1), infarto (1) y hemorragia neonatal (1).

Es necesario recordar que los registros de Eudravigilance son notificaciones de sospechas, no casos confirmados. Por otro lado, según los estudios realizados, las notificaciones suelen suponer menos del 1% de los casos que ocurren en la realidad.

En EEUU hay una base de datos denominada [VAERS](#) (*Vaccine Adverse Event Reporting System*), exclusiva para vacunas, que recoge información desde hace décadas. A fecha de 22/11/2021, se habían notificado 2.620 muertes fetales, lo que supone más muertes fetales que con el resto de vacunas comercializadas durante los últimos 30 años. En los 11 meses posteriores a la comercialización de las vacunas covid, se notificaron 52 embarazos ectópicos, mientras que con el resto de vacunas la tasa es de 1 embarazo ectópico al año, aproximadamente. Es decir, las vacunas covid multiplican por 50 el riesgo de embarazo ectópico respecto al resto de vacunas.

Respecto a las malformaciones fetales, en esta misma base de datos (sección [Medalerts](#)), a fecha 15/12/2021 se habían registrado 725 casos tras 10 meses de seguimiento, cifra muy superior a los 182 casos notificados con el resto de vacunas comercializadas durante los 360 meses anteriores analizadas conjuntamente. El número de casos de malformaciones fetales registrados respecto al total de vacunas para la gripe en los 360 meses anteriores fue de 43 episodios. Por tanto, en el caso de las vacunas covid, se aprecia un aumento relevante y estadísticamente significativo ($p < 0,0001$) de las malformaciones fetales con respecto al resto de vacunas comercializadas en conjunto.

Esto podría ser una señal de que las vacunas covid producen más problemas durante el embarazo respecto al resto de las vacunas.

5. Estudios observacionales

Ante la ausencia de información de ensayos clínicos, se han realizado múltiples estudios observacionales para evaluar los efectos de las vacunas covid en el embarazo. En abril de 2021 se publicó un artículo que ha sido ampliamente referenciado para avalar la seguridad de las vacunas ARNm en el embarazo (16). Los autores (Shimabukuro TT y cols) trabajan para el CDC (*Centers for Disease Control*), organismo oficial para la gestión de la pandemia por covid en EEUU. En este estudio se recogió información de tres bases de datos: “v-safe after vaccination health checker”, “v-safe pregnancy registry” y VAERS.

Los autores concluyeron que la incidencia de efectos adversos calculadas en mujeres que habían tenido un embarazo a término era similar a la observada antes de la pandemia por covid. Además, no detectaron señales de un incremento de problemas en el neonato.

Sin embargo, este artículo ha sido objeto de crítica por otros autores que pusieron de manifiesto múltiples defectos metodológicos graves (17). Una de estas limitaciones fue que no se recogió información durante las 20 primeras semanas de embarazo para 905 de las 1224 participantes. Se sabe que el riesgo de aborto espontáneo con las vacunas ARNm para la covid es especialmente alto en el primer trimestre del embarazo (18). Esto hizo que se infraestimaran de forma muy importante los abortos inducidos por la vacuna. De hecho, el 14/10/2021 los autores publicaron una corrección del artículo reconociendo defectos graves metodológicos y enmendando sus conclusiones iniciales (19). En los dos primeros trimestres de embarazo se registraron 104 abortos que no fueron incluidos en el análisis. Esto significa que la proporción de abortos en mujeres embarazadas vacunadas en las primeras 20 semanas de gestación oscila entre el 82% y 91%, lo que supone una incidencia entre 7 y 8 veces superior a la publicada inicialmente por los autores.

Recientemente se han publicado dos estudios observacionales en embarazadas. Uno de ellos evalúa la posible asociación entre las vacunas covid y el desarrollo de eventos adversos en el momento del parto (20). Los autores concluyen que no hay diferencias significativas entre mujeres embarazadas vacunadas o no. Este estudio tiene limitaciones importantes. La mayor parte de las mujeres vacunadas recibieron la primera dosis después de la semana 20 de gestación y, prácticamente la totalidad de ellas, recibieron la segunda dosis en el tercer trimestre. Por tanto, la comparación entre grupos se establece entre mujeres no vacunadas, seguidas durante todo el embarazo, frente a mujeres vacunadas en el tercer trimestre. Por otro lado, en el material suplementario del artículo se hace mención a que se excluyeron del análisis 1094 casos de nacimientos con peso inferior a 500 gramos y 294 nacidos muertos. Por otro lado, un 21% de los datos no estaban registrados y se realizó una imputación múltiple para adjudicar valores a estos datos inexistentes.

Otro estudio publicado en la misma revista evaluó la posible asociación entre las vacunas covid y la aparición efectos adversos durante el embarazo (21). Los autores no encontraron diferencias significativas entre mujeres vacunadas y no vacunadas. Sin embargo, en esta ocasión, concluyen que estos hallazgos hay que interpretarlos con cautela ya que la mayor parte de las mujeres (96%) fueron vacunadas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

A tenor del estudio de Shimabukuro TT y cols, se publicó un artículo en el que se describen los errores metodológicos más habituales que se están realizando en el análisis de la seguridad de las vacunas

covid ARNm en el embarazo (22). Destacan la importante magnitud de datos ausentes (hasta el 95,6% de los datos). En estos casos, es habitual “imputar” (inventar) datos para completar la información inexistente. Esta imputación se realiza de modo que el resultado final no se vea alterado de forma importante, aunque no siempre es así. Otro problema habitual es el uso de un denominador incorrecto para estimar la incidencia de los distintos eventos registrados o la escasa duración del seguimiento de las mujeres embarazadas.

También es importante mencionar que los estudios observacionales están sujetos a posibles sesgos ya que, al no haber aleatorización de los participantes, puede que los grupos en evaluación no sean del todo iguales al inicio del estudio, lo que puede condicionar el resultado final. Para minimizar los sesgos, se realiza un ajuste de los resultados por los principales factores de confusión registrados. Otra aproximación es el emparejamiento por propensión (*propensity score matching*). En este caso, se emparejan los individuos del grupo exposición con los del grupo control que tengan similares factores del riesgo o confusión al inicio del estudio. No obstante, el ajuste nunca puede ser perfecto y siempre hay que asumir una cierta confusión residual.

A todo esto, debe añadirse el hecho de que en los estudios observacionales suele darle un infrarregistro de información en las bases de datos sanitarias que, en época de pandemia, ha sido más frecuente de lo habitual.

En un estudio sobre 20 mujeres embarazadas y vacunadas, después del parto no se encontraron restos de ARNm de la vacuna en sangre materna, placenta ni cordón umbilical (23). Sin embargo, con este estudio no se puede descartar el paso de ARNm a la placenta y posterior eliminación antes del parto.

La mayor parte de estudios observacionales se dirigen a la determinación de anticuerpos vacunales en la madre y placenta, pero se requieren estudios que evalúen adecuadamente la seguridad de las vacunas para el feto.

En un estudio en tan solo 5 madres lactantes, no se detectó presencia de ARNm vacunal en la leche materna (5). Sin embargo, hay que evaluar esta información con precaución, ya que el tamaño muestral fue muy bajo, la técnica analítica estableció el umbral diagnóstico en Ct<30 y no se evaluó la presencia de proteína espícula en leche materna. Por otro lado, en la base de datos oficial de EEUU de notificación voluntaria de efectos adversos de las vacunas, se han registrado una serie de eventos en el neonato relacionados con la lactancia que incluyen púrpura trombótica trombocitopénica, hemorragia intestinal rash, reacciones anafilácticas o muerte. Esto bien podría ser indicativo de los efectos de la proteína espícula transmitida a través de la leche materna.

En todo caso, según los resultados publicados de los estudios observacionales, no parece que la vacunación se traduzca en una disminución de los riesgos de efectos adversos en la madre y el niño.

Por otro lado, un estudio reciente detectó ARNm vacunal en 20 muestras de suero de 15 madres, entre un total de 21 madres evaluadas. El número de madres con ARNm vacunal detectable fue de 10/16 (63%) en los días 1-3 después de la primera dosis y 10/25 (40%) entre los días 7-10 tras la segunda dosis. Además, se detectó ARNm vacunal en 5 muestras de leche de 4 madres de las 31 madres evaluadas. La cantidad de ARNm vacunal encontrada en sangre y leche materna fue

comparable (14ng/100ml [IQR 8-23]) en suero y 7ng/100ml [IQR 6-7]) en leche materna ($p=0.2$). Por tanto, parece que sí es posible la transmisión de ARNm vacunal a través de la leche materna (24).

En un estudio observacional sobre la eficacia de la vacunación en la prevención de la infección por covid en el embarazo (25), se evaluaron a un total de 10.861 embarazadas vacunadas y, otras tantas, no vacunadas. Los datos se recogieron entre el 20/12/2020 y 03/06/2021. Los autores concluyen que la vacuna tiene una eficacia relativa del 96% para evitar la infección, del 97% para evitar una infección sintomática y del 89% a la hora de evitar la hospitalización. Las cifras son muy impactantes, pero merece la pena analizar los resultados en términos absolutos, que están publicados en el material suplementario del artículo (tabla suplementaria 3).

La proporción de casos, comparando mujeres vacunadas frente a no vacunadas, fue la siguiente: infección por covid (0,20% vs 0,86%), infección sintomática (0,13% vs 0,62%) y hospitalización (0,01% vs 0,13%). Es decir, que la vacunación redujo la incidencia de infección por covid en un 0,66%, la infección sintomática en un 0,49% y la hospitalización en un 0,12%. No hubo ninguna diferencia entre grupos en la incidencia de enfermedad grave ni en la mortalidad. Las diferencias mencionadas anteriormente en términos absolutos son tan exiguas que se pueden considerar clínicamente irrelevantes. Cualquier detalle en el diseño del protocolo o intercorrelación en la realización del estudio podría justificar la aparición de diferencias de esa magnitud o mayores, por lo que habría que ser muy prudentes a la hora de imputar las diferencias encontradas a la intervención realizada (vacunación).

El estudio anterior se realizó en presencia de las variantes alta y delta. Una reflexión importante es que la gravedad de las infecciones por covid en embarazadas ha disminuido notablemente con la aparición de las últimas variantes. Un artículo hace referencia a que la proporción de infecciones graves en embarazadas con la variante delta era en torno al 11,8% de los casos de infección, en comparación con un 0,9% con ómicron. Es decir, la gravedad de la infección en embarazadas es aproximadamente 13 veces menor con ómicron (26).

6. Estudios postautorización en embarazo exigidos por las agencias reguladoras

Las vacunas covid fueron autorizadas por la FDA para su uso en emergencia sanitaria y por la EMA como autorización condicional. Las agencias reguladoras admitían que la información existente era muy escasa. No había datos sobre eficacia y seguridad en población anciana, inmunodeprimidos, pacientes con comorbilidades o en embarazo y lactancia, entre otras situaciones.

Las agencias reguladoras exigieron a Pfizer y Moderna la realización de un total de 21 estudios para cubrir las lagunas de información existentes. Se publicó un artículo en el que se describe cómo se pretende evaluar la eficacia y seguridad de las vacunas covid en la fase posterior a la autorización condicional (27).

Este artículo concluye lo siguiente:

- La aprobación acelerada de medicamentos por parte de las autoridades reguladoras a menudo pospone la evaluación de resultados importantes de eficacia y seguridad hasta después de que los medicamentos estén ampliamente disponibles.
- Para este tipo de medicamentos, es vital la realización de estudios posteriores a la autorización que estén bien diseñados, implementados, correctamente analizados y publicados para garantizar la confianza de que los beneficios realmente superan los riesgos.
- Las vacunas contra el covid-19 se han utilizado ampliamente tras una autorización "condicional" basada en ensayos clínicos breves, cuando hay preguntas importantes que quedaron sin respuesta.
- Las agencias reguladoras requieren que las compañías propietarias de las vacunas lleven a cabo estudios de seguridad y eficacia posteriores a la autorización, que a menudo siguen siendo relativamente desconocidos fuera de los círculos de especialistas. Además, hay un largo historial de cumplimiento de la realización de los estudios y de una supervisión por parte de las agencias reguladoras insuficiente o inexistente.
- Debería haber investigadores independientes que participaran en el diseño, la realización, publicación de resultados, para garantizar la transparencia informativa sobre estos estudios, en particular los relacionados con intervenciones de salud pública mundial, como es el caso de las vacunas contra el covid-19.

En el artículo mencionado, en la tabla suplementaria, se relacionan los 21 estudios exigidos por las agencias reguladoras. La mayor parte de ellos no se han iniciado o están en fases muy incipientes. Uno de estos estudios evalúa la eficacia de la vacuna ARNm de Pfizer en embarazadas. Está previsto que la recogida de datos finalice en agosto de 2022. Se ha publicado la información básica sobre el [diseño](#) de este estudio. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo sobre 700 mujeres embarazadas. Resulta muy decepcionante comprobar que, entre otros criterios de inclusión, solo se evaluarán mujeres embarazadas que se encuentren [entre la semana 24 y 34 de gestación](#). También decepciona que solo se van a evaluar los efectos en la madre, pero no en el feto o el recién nacido. Como hemos explicado anteriormente, la mayor parte de abortos espontáneos y riesgos potenciales para el feto ocurren en las 20 primeras semanas de embarazo. Este es un caso claro de manipulación inaceptable del diseño del ensayo, que muy probablemente contribuirá a alcanzar una conclusión errónea sobre la seguridad de las vacunas covid.

Respecto a la vacuna de Moderna, hay un [estudio](#) observacional en marcha que comenzó el 01/09/2021. Está previsto que la fecha final de recogida de datos sea el 09/12/2023, lo que significa que es previsible que tengamos alguna información sobre los resultados del mismo a lo largo de 2024. Por tanto, la información llegará muy tarde. En este caso las variables principales en estudio son más interesantes (malformaciones congénitas en los niños y complicaciones en el embarazo). Sin embargo, al igual que en el estudio anterior, recogerán información solo en un periodo del embarazo en el que es menos previsible que ocurran estos efectos indeseables (en este caso, entre las semanas gestacionales 14 y 34).

7. Datos propios de la compañía Pfizer

En EEUU existe una ley según la cual cualquier ciudadano tiene derecho a solicitar a la Administración cualquier información de dominio público. Se conoce como la “ley de libertad de información (*Freedom of Information Act*, o FOIA). La asociación de “Profesionales Médicos y de la Salud Pública por la Transparencia” de EEUU (*Public Health and Medical Professionals for Transparency*), solicitó a la FDA que publicara la información sobre efectos adversos de la vacuna de covid de Pfizer que le había facilitado la propia compañía. La FDA argumentó que necesitaba **75 años** para publicar esta información. Finalmente, un juez de Texas, EEUU, ordenó a la FDA liberar estos documentos en el plazo de 8 meses.

La FDA ha iniciado la publicación de algunos documentos, entre ellos, un análisis de los efectos adversos postautorización registrados hasta el 28/02/2021, es decir, solo en los dos primeros meses de vacunación, que se puede localizar pichando [aquí](#). Es importante mencionar que parte de la información se ha tachado. En concreto, en la página 6 se puede apreciar que se ha tachado el número de dosis de vacuna administradas en el periodo de tiempo al que se refiere el informe. De esta manera, no se puede calcular la proporción de efectos adversos registrados.

En la página 9 mencionan que uno de los motivos de preocupación es la falta de información sobre los efectos de la vacuna en el embarazo.

Entre los daños registrados por la compañía en asociación con el uso de la vacuna se encuentran los siguientes:

- disminución del crecimiento fetal, parto prematuro
- daños neonatales: herpes simple diseminado, granulocitopenia, conjuntivitis por Herpes simple, leucopenia, linfocitopenia, meningoencefalitis por herpes simple, miastenia gravis, enfermedad de Crohn, convulsión epiléptica, lupus eritematoso, herpes simple mucocutáneo, neumonía, convulsiones, neutropenia, tromboflebitis, trombosis venosa, bajo peso al nacimiento, muerte neonatal, muerte fetal.
- problemas congénitos: anomalías, síndrome perisilviano bilateral, infección por herpes simple, síndrome miasténico, infección por varicela.

La información liberada por la FDA no nos permite concluir sobre la frecuencia de aparición de efectos adversos, pero sí podemos decir que el uso de la vacuna de Pfizer, según datos de la propia compañía, puede asociarse con la aparición de una serie de daños neonatales y congénitos.

Por otro lado, es interesante observar la información que ofrece la propia compañía Pfizer a los pacientes que van a participar en los ensayos clínicos sobre la vacuna covid. El hospital infantil de Cincinnati (*Cincinnati's Children's Hospital*), es uno de los centros donde se desarrollan ensayos clínicos con vacunas de covid, incluidos estudios en niños. Se ha publicado el [consentimiento informado](#) que redacta la compañía farmacéutica para que los niños y sus padres tengan conocimiento de los riesgos que asumen al participar en un ensayo sobre dosis de refuerzo de la vacuna de Pfizer en población infantil.

En este documento, la compañía muestra su preocupación por el potencial teratogénico (daño al feto en desarrollo) y mutagénico (daño al ADN). Aunque se trata de un ensayo en niños, Pfizer notifica

que “se desconocen los efectos de la vacuna COVID-19 en el esperma, embarazo, feto o lactante”. Esto se traduce en las siguientes advertencias

- “Si su hija está embarazada, planea quedar embarazada o está amamantando a un bebé, no puede participar en el estudio ya que puede haber riesgos para el feto o el bebé lactante. Nadie sabe cuáles son estos riesgos en este momento”.
- “Si su hija queda embarazada, tendrá que abandonar el estudio”.
- “Si su hijo cree que puede haber dejado embarazada a una chica, debe informar al médico del estudio de su hijo de inmediato. El médico del estudio puede solicitar información sobre el embarazo y el nacimiento del bebé. El médico del estudio puede compartir esta información con otras personas que estén trabajando en este estudio”.
- “Si su hijo participa en este estudio, no se le permite donar esperma durante al menos 28 días después de su última vacunación”.

8. Conclusiones

Los estudios en cultivos celulares humanos han demostrado que el ARN vacunal se introduce rápidamente en el núcleo de la célula, incrementa la expresión de LINE-1 y se retrotranscribe a ADN. Queda por saber si también puede integrarse en el genoma humano, modificarlo y alterar la expresión de nuestros genes. También hay que aclarar la interacción potencial de las vacunas con la proteína sincitina-1, lo que podría tener algún efecto a nivel de desarrollo de la placenta.

En los estudios en ratas, en el grupo vacunado se observó un incremento estadísticamente significativo de abortos y un aumento no estadísticamente significativo de alteraciones y malformaciones fetales. Sin embargo, las agencias reguladoras aceptaron estos datos por estar dentro de los límites (con amplios márgenes) observados en otros estudios previos realizados en ratas.

En las Fichas Técnicas de las agencias reguladoras sobre las vacunas ARNm para la covid, se afirma que no hay información suficiente de la seguridad y eficacia en embarazo y lactancia.

En los registros oficiales de notificación voluntaria de reacciones adversas de Europa y EEUU se han notificado problemas congénitos, familiares o alteraciones genéticas en relación con las vacunas covid. También se han registrado casos de aborto, muerte fetal, niños nacidos muertos y muertes neonatales. En la base de EEUU (VAERS), a fecha 22/11/2021 se habían notificado 2.620 muertes fetales, lo que supone más muertes fetales que con el resto de vacunas comercializadas durante los últimos 30 años.

Los estudios observacionales publicados no muestran problemas significativos durante el embarazo para la madre ni el neonato. No obstante, estos estudios cuentan con importantes limitaciones metodológicas que invitan a tomar sus resultados con cautela.

Los estudios postautorización exigidos por las agencias reguladoras para facilitar información sobre la seguridad de las vacunas covid ARNm en el embarazo cuentan con diseños sesgados, de modo que

no aportarán información válida sobre este aspecto. Además, es previsible que la publicación de sus resultados llegue demasiado tarde.

En un informe interno de Pfizer remitido a la FDA, la compañía registra una serie de daños neonatales y congénitos potencialmente asociados al uso de la vacuna. No es posible conocer la frecuencia de aparición de estos efectos ya que borraron del informe la cantidad de dosis administradas durante el periodo de estudio. En el consentimiento informado de un ensayo clínico en marcha sobre los efectos de la dosis de refuerzo en niños que habían recibido dos dosis previas, la compañía expresa implícitamente la falta de información y riesgos potenciales de la vacuna en el embarazo y en la fertilidad.

Según los estudios observacionales, la eficacia de la vacunación para la prevención de la infección por covid en embarazadas es muy baja en términos absolutos. No tenemos información actualizada sobre la eficacia de las vacunas en la prevención de complicaciones en la madre ni en el feto con las variantes actuales. Por otro lado, sabemos que la proporción de infecciones graves por covid en embarazadas debidas a la variante ómicron es muy baja en comparación con variantes anteriores. Todo ello debería tenerse en cuenta a la hora de asumir riesgos potenciales de la vacunación en la madre y el feto.

Bibliografía:

1. Roy-Engel AM. LINEs, SINEs and other retroelements: do birds of a feather flock together? *Front Biosci.* 2012;1:1345–61.
2. Zhang L, Richards A, Inmaculada Barrasa M, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(21).
3. Aldén M, Olofsson FF, Yang D, Mohammad B, Cheng L, Magnus R, et al. Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44:1115–26.
4. Jiang H, Mei YF. SARS-CoV-2 spike impairs DNA damage repair and inhibits V(D)J recombination in vitro. *Viruses.* 2021;13(10).
5. Mattar CN, Koh W, Seow Y, Hoon S, Venkatesh A, Dashraath P, et al. Addressing anti-syncytin antibody levels, and fertility and breastfeeding concerns, following BNT162B2 COVID-19 mRNA vaccination. *medRxiv [Internet].* 2021;1–14. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.23.21257686v1%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.23.21257686v1.abstract>
6. Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J, et al. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA.* 2021;326(3):273–4.
7. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Estanbouli H, Bouteau A, and Botond Z. Igyártó. Ndeupen S. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *bioRxiv.* 2021;
8. Male V. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2022;0123456789.
9. Varma P, Lybrand ZR, Antopia MC, Hsieh J. Novel Targets of SARS-CoV-2 Spike Protein in Human Fetal Brain Development Suggest Early Pregnancy Vulnerability. *Front Neurosci.*

- 2021;14(January):1–11.
10. Pfizer. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine (BNT162, PF-07302048). Summary of pharmacokinetic study. Co Rep PF-07302048_05_043725 [Internet]. 2021;1–13. Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_1.pdf
 11. Kudla G, Lipinski L, Caffin F, Helwak A, Zylicz M. High guanine and cytosine content increases mRNA levels in mammalian cells. *PLoS Biol.* 2006;4(6):0933–42.
 12. Nance KD, Meier JL. Modifications in an Emergency: The Role of N1-Methylpseudouridine in COVID-19 Vaccines. *ACS Cent Sci.* 2021;7(5):748–56.
 13. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* [Internet]. 2020;586(7830):567–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>
 14. Bansal S, Perincheri S, Fleming T, Poulson C, Tiffany B, Bremner RM, et al. Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines. *J Immunol.* 2021;207(10):2405–10.
 15. Röltgen K, Nielsen SCA, Silva O, Younes SF, Zaslavsky M, Costales C, et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell.* 2022;1–16.
 16. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2273–82.
 17. Brock AR, Thornley S. Spontaneous Abortions and Policies on COVID-19 mRNA Vaccine Use During Pregnancy. *Sci Public Heal policy Law.* 2021;4:130–43.
 18. Zauche LH, B W, Sascha R. Ellington. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1531–3.
 19. Meaney-Delman DM, Ellington SR, Shimabukuro TT. On Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1535–6.
 20. Fell DB, Dhinsa T, Alton GD, Török E, Dimanlig-cruz S, Regan AK, et al. Association of COVID-19 Vaccination in Pregnancy With Adverse Peripartum Outcomes. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2022;1–10.
 21. Magnus MC, Örtqvist AK, Dahlqwist E, Ljung R, Skår F, Oakley L, et al. Association of SARS-CoV-2 Vaccination During Pregnancy With Pregnancy Outcomes. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2022;1–9.
 22. Bartoszek K, Okrój M. Controversies around the statistical presentation of data on mRNA-COVID 19 vaccine safety in pregnant women. *J Reprod Immunol.* 2022;151(March):103503.
 23. Prah M, Golan Y, Cassidy AG, Matsui Y, Li L, Alvarenga B, et al. Evaluation of transplacental transfer of mRNA vaccine products and functional antibodies during pregnancy and early infancy. *medRxiv.* 2021;1–31.
 24. Yeo KT, Chia WN, Tan CW, Ong C, Yeo JG, Zhang J, et al. Neutralizing Activity and SARS-CoV-2 Vaccine mRNA Persistence in Serum and Breastmilk After BNT162b2 Vaccination in Lactating Women. *Front Immunol.* 2022;12(January):1–10.
 25. Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(10):1693–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01490-8>
 26. Adhikari EH, MacDonald L, SoRelle JA, Morse J, Pruszynski J, Spong CY. COVID-19 Cases and

Disease Severity in Pregnancy and Neonatal Positivity Associated With Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) Variant Predominance. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;1–3.

27. Prugger C, Spelsberg A, Keil U, Erviti J, Doshi P. Evaluating covid-19 vaccine efficacy and safety in the post-authorisation phase. *Bmj.* 2021;e067570.