

Resultados maternoinfantiles después de la vacunación contra el virus del papiloma humano en el período periconcepcional o durante el embarazo

Lipkind, Heather S. MD, MS; Vazquez-Benitez, Gabriela PhD; Nordin, James D. MD, MPH; Romitti, Paul A. PhD; Naleway, Allison L. PhD; Klein, Nicola P. MD, PhD; Hechter, Rulin C. MD, PhD; Jackson, Michael L. PhD, MPH; Hambidge, Simon J. MD, PhD; Lee, Grace M. MD, MPH; Sukumaran, Lakshmi MD, MPH; Kharbanda, Elyse O. MD, MPH

Obstetrics & Gynecology: [September 2017 - Volume 130 - Issue 3 - p 599–608](#)

doi: 10.1097/AOG.0000000000002191

Contents: Original Research

RESUMEN

OBJETIVO

Evaluar si la vacuna de virus de papiloma humano cuadrivalente (4vHPV) administrada durante el período periconcepcional o durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de eventos obstétricos adversos, resultados adversos de nacimiento o defectos congénitos estructurales importantes seleccionados.

MÉTODOS

Realizamos un estudio de observación retrospectivo y de cohorte con datos administrativos y de atención del enlace de datos de Seguridad en Vacunas

Se incluyeron a mujeres aseguradas de 13 a 27 años de edad con embarazos únicos y nacidos vivos del 1 de enero de 2007 al 1 de septiembre de 2013, que recibieron 4vHPV durante el período periconcepcional (2 semanas antes a 2 semanas después de su último período menstrual), durante el embarazo, o durante ambos períodos combinados se compararon con mujeres que tuvieron un parto vivo durante el mismo período y recibieron 4vHPV 4–18 meses antes de su último período menstrual.

Examinamos los riesgos de diabetes gestacional, trastornos hipertensivos del embarazo, corioamnionitis, parto prematuro, nacimiento pequeño para la edad gestacional y defectos congénitos estructurales importantes en la descendencia.

Estimamos los riesgos relativos asociados con la administración de 4vHPV durante el período periconcepcional, durante el embarazo, y ambos períodos de exposición combinados utilizando un modelo lineal generalizado con distribución de Poisson que incluye una puntuación de propensión que incluía las características demográficas y de embarazo pertinentes.

RESULTADOS

De 92,579 mujeres embarazadas potencialmente elegibles, 720 recibieron 4vHPV durante el período periconcepcional, 638 recibieron 4vHPV durante el embarazo y 8,196 recibieron 4vHPV durante el período de comparación. La administración de 4vHPV durante el embarazo no se asoció con un mayor riesgo de eventos obstétricos adversos en el nacimiento. El parto prematuro

ocurrió en el 7.9% de los embarazos con exposiciones a vacunas durante el embarazo, en comparación con el 7.6% de los embarazos con vacunación en el período de comparación (riesgo relativo ajustado 0.97, IC 95% 0.72–1.3). Los defectos congénitos estructurales importantes se diagnosticaron en el 2,0% de los embarazos con exposición a la vacuna durante el embarazo, en comparación con el 1,8% de los embarazos con exposición a la vacuna durante el período de comparación (índice de prevalencia ajustado 1,0, IC del 95%: 0,52 a 1,9). Los resultados fueron similares para la exposición a 4vHPV durante el período periconcepcional.

CONCLUSIÓN

La vacuna cuadrivalente contra el VPH que se administró inadvertidamente durante el embarazo o durante el período periconcepcional no se asoció con resultados adversos en el embarazo o el parto.

El virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más común en los Estados Unidos.¹ Aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas y se resuelven espontáneamente, ² las infecciones persistentes con genotipos de VPH de alto riesgo pueden causar cánceres cervicales, anogenitales y orofaríngeos.

La vacuna cuadrivalente contra el VPH (4vHPV) ha demostrado ser eficaz en la prevención de la enfermedad cervical precancerosa.

Desde 2006, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización ha recomendado la vacunación de rutina contra el VPH para niñas de 11 a 12 años de edad.^{4,5} Las vacunas contra el virus del papiloma humano también se recomiendan para mujeres de 13 a 26 años de edad, si no han sido vacunadas previamente, abriendo una ventana para la vacuna exposiciones durante la edad de procreación.⁵ En 2014, la tasa de natalidad en los EE. UU. para adolescentes de 15 a 19 años de edad fue de 24.5 por 1,000 y la edad materna media en el primer nacimiento fue de 26.3 años.⁶ Las vacunas disponibles contra el VPH están inactivadas; Aun así, no están destinados a la administración durante el embarazo. Sin embargo, no se recomiendan pruebas de embarazo antes de la vacunación.

Los estudios sobre la vacunación con 4vHPV y los riesgos de resultados adversos maternos o infantiles después de exposiciones involuntarias de 4vHPV en el embarazo se han realizado principalmente mediante la vigilancia pasiva o evaluaciones post hoc de embarazos entre participantes de ensayos clínicos y no han mostrado un aumento del riesgo.^{8,9}

Los estudios observacionales han sido poco y limitado por el tamaño y el diseño, con la excepción de un estudio reciente de los Países Bajos.^{10,11} Por lo tanto, las pautas sobre el embarazo y la vacuna contra el VPH se basan en datos limitados a la vacunación involuntaria durante el embarazo o durante el período periconcepcional.

Los objetivos de nuestro estudio fueron evaluar si las exposiciones involuntarias a 4vHPV en el período periconcepcional, o durante el embarazo, se asociaron con un mayor riesgo de resultados adversos maternos o infantiles.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio observacional retrospectivo de cohorte se realizó dentro del Enlace de datos de seguridad de vacunas. Vaccine Safety Datalink es un esfuerzo de colaboración entre la Oficina de Seguridad de Inmunización de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y varios sistemas de salud para monitorear la seguridad de las vacunas y realizar estudios sobre eventos adversos graves y poco frecuentes después de las inmunizaciones administradas en los Estados Unidos.¹²

En este estudio utilizamos datos estandarizados de siete sitios de enlace de datos de seguridad de vacunas (Kaiser Permanente Northern California, Kaiser Permanente Southern California, Kaiser Permanente Northwest, Group Health Cooperative, Kaiser Permanente Colorado, Marshfield Clinic y HealthPartners) ubicados en seis estados. Se identificaron parejas maternas e infantiles que cumplieran con los siguientes criterios: embarazo de feto único que resultó en un parto vivo entre el 1 de enero de 2007 y el 1 de septiembre de 2013; y una madre entre las edades de 13 y 27 años al final del embarazo, con cobertura de seguro continua desde 6 meses antes de su último período menstrual hasta 6 semanas después del parto y con al menos una

visita ambulatoria en un sitio afiliado durante el período de estudio. Para un sitio, los datos sobre las exposiciones a 4vHPV del 1 de enero de 2008 al 20 de marzo de 2008 no estaban disponibles. Los embarazos se identificaron mediante un algoritmo validado basado en registros administrativos y electrónicos de salud y datos de reclamos¹³ utilizados en estudios recientes tanto de seguridad de la vacuna¹⁴⁻¹⁶ como de la cobertura de la vacuna durante el embarazo.^{17,18}

Para controlar mejor los factores de confusión, también limitamos nuestra muestra a nacidos vivos con peso al nacer y edad gestacional en nuestros archivos automatizados de enlace de datos de seguridad de vacunas. La edad gestacional al momento del parto se basó en la evaluación clínica. Se excluyeron las mujeres que 1) recibieron una o más vacunas de virus vivos durante el embarazo o 4vHPV en el tercer trimestre (más de 28 semanas de gestación); 2) tuvo una gestación múltiple; o 3) que nunca recibió 4vHPV. También excluimos los nacidos vivos con una edad gestacional inverosímil (menos de 20 y más de 43 semanas de gestación) o peso al nacer (menos de 350 g) (Fig. 1). Durante el período de estudio, 4vHPV fue la única vacuna contra el VPH administrada en los sitios participantes.

Para evaluar el riesgo de defectos congénitos estructurales importantes después de la exposición involuntaria a 4vHPV, se realizaron análisis separados con un subconjunto de la cohorte completa (Fig. 1). Para estos análisis, examinamos parejas maternas e infantiles con al menos 4 meses de inscripción de seguro infantil y una o más visitas ambulatorias de bebés en el sitio relevante de Enlace de Seguridad de Vacunas. En el caso de mortalidad infantil o de niños hospitalizados durante más de 30 días, estos criterios de inclusión no se aplicaron y estos niños se incluyeron en la cohorte. Las exclusiones adicionales para este subgrupo fueron el uso materno de medicamentos teratogénicos durante el embarazo o dentro de los 6 meses posteriores a su último período menstrual, infecciones congénitas (toxoplasmosis, sífilis, varicela, rubéola y citomegalovirus según diagnósticos maternos o infantiles), neoplasias maternas, diabetes preimperativa materna y anomalías cromosómicas infantiles.

La recepción de 4vHPV se identificó a partir de los archivos de vacunas estandarizadas del enlace de datos de seguridad de vacunas. Luego, clasificamos la vacunación para las mujeres expuestas como ocurridas durante el período periconcepcional (definido como el período de 2 semanas antes de 2 semanas después de su último período menstrual) o durante el embarazo (definido como el período de 2 semanas de gestación a 28 semanas de gestación).

Nuestro grupo de comparación consistió en mujeres embarazadas que recibieron una o más dosis de 4vHPV entre 4 y 18 meses antes de su último período menstrual, sin exposiciones a 4vHPV durante el período periconcepcional o durante el embarazo.

Los resultados adversos de nacimiento examinados fueron pequeños para la edad gestacional (SGA) y el parto prematuro. El nacimiento prematuro se definió como el parto antes de las 37 semanas de gestación y se basó en la estimación de un médico registrada en el registro de salud electrónico o en los registros de nacimiento estatales. Los pesos al nacer también provienen del registro de salud electrónico o registros de nacimiento del estado. El peso para los percentiles de edad gestacional se asignó en función de los valores de referencia derivados por Oken et al¹⁹ con un valor de corte inferior al percentil 10 utilizado para clasificar un nacimiento como SGA.

Los resultados obstétricos adversos examinados fueron corioamnionitis, trastornos hipertensivos del embarazo y diabetes gestacional. Estos resultados obstétricos se eligieron porque son marcadores comunes e importantes de la salud materna y también representan riesgos maternos para el parto prematuro. Todos los eventos obstétricos adversos potenciales se identificaron a partir de los códigos de la 9ª Revisión (CIE-9) de la Clasificación Internacional de Enfermedades, registrados en los registros electrónicos de salud maternos. Se han utilizado definiciones específicas en nuestras evaluaciones previas de seguridad de la vacuna materna.¹⁶ La corioamnionitis (ICD-9 658.4) se limitó a los diagnósticos de pacientes hospitalizados que se

produjeron en el momento del nacimiento. Los trastornos hipertensivos, específicamente la hipertensión gestacional y la preeclampsia o eclampsia (ICD-9 642.3–642.7, 642.9) debían comenzar a las 20 semanas de gestación o más tarde y después de la fecha de recepción de 4vHPV. La hipertensión gestacional y la preeclampsia sin características graves debían tener al menos dos diagnósticos ambulatorios o un diagnóstico ambulatorio. La preeclampsia grave o la eclampsia solo se incluyeron si se diagnosticaron en una consulta de pacientes hospitalizados o de urgencias. Se incluyó diabetes gestacional (CIE-9 648.8) si se diagnosticó después de 20 semanas de gestación y después de la administración de la vacuna.

También examinamos el riesgo de defectos congénitos estructurales importantes seleccionados diagnosticados hasta los 12 meses de vida, que se espera que afecten la salud, la supervivencia o la función a largo plazo del lactante. Esta lista incluye más de 50 defectos de nacimiento incluidos en el Estudio Nacional de Prevención de Defectos de Nacimiento y la Vigilancia Europea de Anomalías Congénitas^{20,21} y se adaptó en base al consenso de expertos y la validez de sus códigos ICD-9. Como se describió anteriormente, para aumentar la especificidad para identificar defectos de nacimiento, mediante el uso de un proceso iterativo, se desarrollaron algoritmos específicos de resultados.²² Estos resultados de defectos de nacimiento se aplicaron en la evaluación previa de la seguridad de la vacuna materna de nuestro grupo²³. Se examinaron las características maternas demográficas y de embarazo como posibles factores de confusión. Examinamos el estado socioeconómico utilizando poderes en el nivel del distrito censal para cada mujer, definido como el porcentaje de familias dentro de su área censal con un ingreso inferior al 150% del nivel federal de pobreza. Los datos del censo faltantes se imputaron utilizando el algoritmo de maximización de expectativa.

Se utilizaron estadísticas descriptivas para comparar las variables demográficas de referencia, las comorbilidades y las variables de utilización de la atención de salud entre los tres grupos de la cohorte. Se realizaron tres análisis de puntuación de propensión utilizando regresión logística para estimar las probabilidades de recibir 4vHPV durante los períodos de exposición de interés en comparación con la recepción de 4vHPV antes de estos períodos de exposición: 1) el período periconcepcional en comparación con el período de comparación, 2) durante el embarazo en comparación con el período de comparación, y 3) el período periconcepcional o durante el embarazo en comparación con el período de comparación. Las puntuaciones de propensión incluyeron las siguientes variables: edad materna al momento del parto, año de parto, índice de utilización de la atención prenatal de Kotelchuck, comorbilidades preexistentes, nivel medio de pobreza del distrito censal y sitio de enlace de datos de seguridad de vacunas.

Se usó un modelo lineal generalizado con distribución de Poisson con varianza robusta y enlace logarítmico para obtener los índices de riesgo ajustados y los índices de prevalencia ajustados con IC del 95%. De manera similar, se usó un modelo lineal generalizado con distribución de Poisson con enlace de identidad para obtener diferencias de riesgo ajustadas y diferencias de prevalencia ajustadas. El puntaje de propensión fue agregado en los modelos parametrizados como quintiles. Dada la muestra disponible de mujeres que recibieron 4vHPV durante el período periconcepcional o durante el embarazo, con $\alpha = 0.05$ y usando una prueba de dos lados, el estudio se activó a priori para detectar una relación de riesgo de 1.7 (1.9 diferencia de tasa) para los resultados con una tasa de fondo de 2 por 100. Todos los análisis se realizaron utilizando SAS 9.4. Este estudio fue aprobado por las juntas de revisión institucional en todos los sitios participantes del Enlace de Seguridad de Vacunas y en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

RESULTADOS

Desde el 1 de enero de 2007 hasta el 1 de septiembre de 2013, en los siete sitios del enlace de datos de seguridad de las vacunas, hubo 114,367 embarazos que terminaron en un parto vivo entre mujeres de 13 a 27 años de edad con inscripción continua en el seguro. Entre los embarazos elegibles, 720 (0,8%) recibieron 4vHPV durante el período periconcepcional, 638

(0,7%) recibieron 4vHPV durante el embarazo (2–28 semanas después de su último período menstrual) y 8,196 recibieron una o más dosis de 4vHPV entre 4 y 18 meses antes de su último período menstrual y no hubo más dosis durante el período periconcepcional o durante el embarazo (grupo de comparación).

El cuarenta por ciento de los que recibieron 4vHPV durante el embarazo tenía 20 años o menos, en comparación con el 32% que recibió 4vHPV durante el período periconcepcional y el 33% de los vacunados en el período de comparación ($p < 0,001$); Las características basales restantes, incluida la raza y etnia materna, la pobreza, la atención prenatal en el primer trimestre, la hospitalización antes de las 28 semanas de gestación y las comorbilidades maternas, no difirieron significativamente entre los grupos.

El número total de dosis de 4vHPV recibidas difirió entre los grupos expuestos y de comparación ($p < 0,01$). La vacunación en el período de comparación fue más probable que fuera la tercera dosis registrada de 4vHPV. El sesenta y seis por ciento del grupo de comparación recibió otras vacunas al mismo tiempo que 4vHPV en comparación con el 70.8% de las mujeres que recibieron 4vHPV durante el período periconcepcional y el 72.5% que recibió 4vHPV durante el embarazo. La mayoría de las mujeres recibieron solo una dosis única de 4vHPV durante el embarazo. Sin embargo, 20 mujeres recibieron dos dosis y una recibió tres dosis de 4vHPV durante el embarazo.

Entre las mujeres que recibieron 4vHPV en uno o ambos períodos de tiempo de exposición en comparación con aquellas que recibieron 4vHPV en el período de comparación, 4–18 meses antes de su último período menstrual, no hubo un mayor riesgo de corioamnionitis, hipertensión del embarazo o diabetes gestacional. La recepción de 4vHPV en uno o ambos períodos de exposición tampoco se asoció con un mayor riesgo de nacimientos prematuros o SGA. Específicamente, la ocurrencia de partos prematuros fue de 7.4% entre las mujeres que recibieron 4vHPV durante el período periconcepcional, 7.9% entre las que recibieron la vacuna durante el embarazo, en comparación con 7.6% entre las mujeres que recibieron la vacuna 4–18 meses antes de su último período menstrual. Entre las mujeres que recibieron 4vHPV durante el período periconcepcional o durante el embarazo o durante cualquier período de exposición, las tasas de SGA fueron 11.8%, 11.7% y 11.6%, respectivamente, en comparación con 11.1% entre las mujeres que recibieron 4vHPV en el período de comparación.

Al examinar los riesgos de defectos congénitos estructurales importantes, 1.192 (12%) de los bebés en la cohorte del estudio completo no cumplieron con los criterios de inscripción mínimos, 166 (menos del 1%) fueron excluidos para el uso materno de medicamentos teratogénicos en el embarazo, 108 (menos del 1% se identificaron como potencialmente expuestas a infecciones congénitas maternas durante el embarazo, y 10 (menos del 1%) presentaron anomalías cromosómicas. Los análisis de defectos congénitos estructurales importantes incluyeron 601 bebés cuyas madres recibieron 4vHPV durante el período periconcepcional, 542 cuyas madres recibieron 4vHPV durante el embarazo y 6,483 cuyas madres recibieron una o más dosis de 4vHPV en el período de comparación.

No hubo diferencias en la aparición de defectos congénitos estructurales importantes seleccionados entre los grupos de exposición a 4vHPV. La ocurrencia de estos defectos también es similar a su tasa de fondo esperada en nuestra población de Datalink de Vaccine Safety .22 De hecho, solo un bebé en nuestro estudio fue diagnosticado con dos defectos de nacimiento entre mujeres que recibieron 4vHPV durante el período periconcepcional o Embarazo (microcefalia e hipospadias). En comparación, 12 bebés fueron identificados con un diagnóstico de dos o más defectos de nacimiento entre las madres en el grupo de comparación (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

En esta gran cohorte de observación multisitio, la administración inadvertida de 4vHPV durante el período periconcepcional o durante el embarazo no se asoció con un aumento de los riesgos de coriunionitis, nacimiento prematuro, nacimiento por SGA o defectos congénitos estructurales

importantes seleccionados. La administración de 4vHPV durante el período periconcepcional o antes de las 20 semanas de gestación tampoco se asoció con trastornos hipertensivos del embarazo o diabetes gestacional.

Los datos anteriores sobre 4vHPV durante el embarazo han sido tranquilizadores pero limitados. Un gran estudio observacional que utilizó el Registro Médico de Nacimientos de Dinamarca evaluó las exposiciones al 4vHPV y los defectos congénitos graves, el aborto espontáneo, el parto prematuro y la SGA, y no encontró asociación¹⁰. Nuestras ventanas de exposición para la vacunación diferían de la cohorte danesa. Además, evaluamos los resultados no incluidos en el estudio danés, como la diabetes gestacional, la corioamnionitis y la hipertensión gestacional. En los ensayos clínicos de 4vHPV, los participantes se sometieron a pruebas de embarazo inmediatamente antes de la vacunación, y las mujeres no fueron vacunadas si eran positivas.⁹

La información sobre los resultados adversos del embarazo para los participantes expuestos del ensayo fue limitada.⁸ La documentación sobre el momento de la exposición a la vacuna no estaba clara, y no se hicieron ajustes para los factores que pueden influir en los resultados adversos del embarazo.

Una revisión de 147 informes no elaborados al Sistema de Información de Eventos Adversos a la Vacuna de mujeres embarazadas que recibieron 4vHPV entre junio de 2006 y diciembre de 2013 no encontró patrones inesperados en los resultados maternos o fetales. Los eventos adversos más frecuentes informados fueron el aborto espontáneo, la interrupción electiva del embarazo y la fiebre materna. Hubo dos informes de defectos de nacimiento importantes, un defecto de la extremidad inferior y un defecto cardíaco.

En todos los ensayos de fase III, hubo 70 bebés o fetos identificados con uno o más defectos congénitos importantes (40 entre las mujeres vacunadas y 30 en los grupos de placebo). Los tipos de defectos observados fueron diversos y consistentes con los observados generalmente en una población de mujeres jóvenes embarazadas. También observamos importantes defectos congénitos estructurales en mujeres expuestas a 4vHPV durante el embarazo a tasas consistentes con las tasas de referencia en nuestra población de enlace de datos de seguridad de vacunas, 22 aunque teníamos un poder limitado para evaluar defectos de nacimiento específicos^{8,26}

Aunque las pruebas de embarazo no se realizaron de forma rutinaria antes de la administración de 4vHPV, entre 92,579 mujeres con nacidos vivos elegibles durante nuestro período de estudio, pocas recibieron la vacuna durante el período periconcepcional o durante el embarazo, 720 (0,8%) y 638 (0,7%), respectivamente. Además, se produjeron pocos embarazos en adolescentes menores de 15 años (menos del 0,05%). Debido a los crecientes esfuerzos para orientar la vacunación a las edades recomendadas de 11 a 12 años y con la transición a un programa de dos dosis, las inquietudes sobre la vacunación involuntaria contra el VPH durante el embarazo pueden reducirse aún más²⁷.

Nuestro estudio se limitó a mujeres con seguro continuo y nacimientos vivos; los resultados pueden diferir en una población con mayor riesgo de resultados adversos en el embarazo o el parto. No pudimos evaluar los riesgos de aborto espontáneo o muerte fetal después de la exposición a 4vHPV en este estudio. Tampoco pudimos evaluar a quienes pudieron haber terminado un embarazo. El aborto espontáneo y las muertes fetales son el foco de un estudio en curso realizado por nuestro grupo, como parte del Enlace de datos de seguridad de la vacuna, con la adjudicación individual de casos después de la revisión del cuadro. También estábamos limitados por la captura incompleta de vacunas previas. Las vacunas administradas antes del período de inscripción continua requerida, más de 6 meses antes de su último período menstrual, pueden haberse perdido. Finalmente, aunque nuestras estimaciones puntuales están cerca de 1.0, dado el tamaño de nuestra muestra, no podemos descartar pequeños aumentos en los riesgos de resultados poco frecuentes después de exposiciones involuntarias de 4vHPV.

En esta cohorte de adolescentes y adultos jóvenes asegurados, la vacunación inadvertida con 4vHPV durante el período periconcepcional o durante el embarazo no se asoció con resultados

adversos seleccionados de la madre o el bebé en comparación con la vacunación 4–18 meses antes del embarazo. Este estudio proporciona los datos necesarios para los médicos y las mujeres embarazadas sobre la seguridad relativa de 4vHPV cuando se administran inadvertidamente durante el embarazo.

REFERENCES

1. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013;40:187–93.
2. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423–8.
3. Smith LM, Strumpf EC, Kaufman JS, Lofters A, Schwandt M, Lévesque LE. The early benefits of human papillomavirus vaccination on cervical dysplasia and anogenital warts. *Pediatrics* 2015;135:e1131–40.
4. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1–24.
5. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:300–4.
6. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, Curtin SC, Mathews TJ. Births: final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64:1–64.
7. Human papillomavirus vaccination. Committee Opinion No. 704. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;129:e173–8.
8. Goss MA, Lievano F, Buchanan KM, Seminack MM, Cunningham ML, Dana A. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine* 2015;33:3422–8.
9. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciprero KL, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009;114:1179–88.
10. Scheller NM, Pasternak B, Molgaard-Nielsen D, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:1223–33.
11. Baril L, Rosillon D, Willame C, Angelo MG, Zima J, van den Bosch JH, et al. Risk of spontaneous abortion and other pregnancy outcomes in 15–25 year old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Vaccine* 2015;33:6884–91.
12. Baggs J, Gee J, Lewis E, Fowler G, Benson P, Lieu T, et al. The Vaccine Safety Datalink: a model for monitoring immunization safety. *Pediatrics* 2011;127(suppl 1):S45–53.
13. Naleway AL, Gold R, Kurosky S, Riedlinger K, Henninger ML, Nordin JD, et al. Identifying pregnancy episodes, outcomes, and mother-infant pairs in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2013;31:2898–903.
14. Nordin JD, Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H, Lee GM, Naleway AL. Monovalent H1N1 influenza vaccine safety in pregnant women, risks for acute adverse events. *Vaccine* 2014;32:4985–92.
15. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway AL, et al. Maternal Tdap vaccination: coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007–2013. *Vaccine* 2016;34:968–73.
16. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway A, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA* 2014;312:1897–904.
17. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind H, Naleway AL, Klein NP, Cheetham TC, et al. Receipt of pertussis vaccine during pregnancy across 7 Vaccine Safety Datalink sites. *Prev Med* 2014;67:316–9.
18. Groom HC, Henninger ML, Smith N, Koppolu P, Cheetham TC, Glanz JM, et al. Influenza vaccination during pregnancy: influenza seasons 2002–2012, Vaccine Safety Datalink. *Am J Prev Med* 2016;50:480–8.
19. Oken E, Kleinman KP, Rich-Edwards J, Gillman MW. A nearly continuous measure of birth weight for gestational age using a United States national reference. *BMC Pediatr* 2003;3:6.
20. Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F355–8.

21. Yoon PW, Rasmussen SA, Lynberg MC, Moore CA, Anderka M, Carmichael SL, et al. The National Birth Defects Prevention Study. *Public Health Rep* 2001;116(suppl 1):32–40.
22. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Romitti PA, Naleway AL, Cheetham TC, Lipkind HS, et al. Identifying birth defects in automated data sources in the Vaccine Safety Datalink. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:412–20.
23. DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, Lipkind HS, Romitti PA, DeStefano F, et al. Tdap vaccination during pregnancy and microcephaly and other structural birth defects in offspring. *JAMA* 2016;316:1823–5.
24. Little R, Rubin DB. *Statistical analysis with missing data*. 2nd ed. New York (NY): John Wiley; 2002.
25. Moro PL, Zheteyeva Y, Lewis P, Shi J, Yue X, Museru OI, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) in pregnancy: adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006–2013. *Vaccine* 2015;33:519–22.
26. Angelo MG, Zima J, Tavares Da Silva F, Baril L, Arellano F. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:456–65.
27. Cullen KA, Stokley S, Markowitz LE. Uptake of human papillomavirus vaccine among adolescent males and females: Immunization Information System sentinel sites, 2009–2012. *Acad Pediatr* 2014;14:497–504.