

CONSENSO FASGO LAS VACUNAS EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA MUJER

DIRECTOR: Prof. Dr. Roberto Casale

Profesor Regular Adjunto de Obstetricia. Facultad de Medicina. UBA. Doctor en Medicina UBA. Jefe del Departamento Perinatal "Hospital Nacional Prof. A. Posadas" Director de la Escuela de Obstetricia y Coordinador Honorario del Comité de Salud Materna y Perinatal de FASGO

EXPERTOS CONSULTADOS

Dra. Angela Gentile

Jefa del Departamento de Epidemiología del Hospital R. Gutierrez

Dra. Florencia Cahn

Medica Infectóloga. Miembro de la Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología SAVE. Directora de Vacunas de Fundación Huésped

Dra Laura Fleider

Jefa de Sección TGI y Colposcopia. Hospital de Clínicas. UBA Vicepresidenta de la Sociedad Argentina para el Estudio del Virus Papiloma Humano SAEVPH

PARTICIPANTES

Dr. Marcelo Correa Viera

Jefe del Servicio de Obstetricia, Hospital Gandulfo de Lomas de Zamora. Coordinador Obstetricia Secretaría de Salud de Lomas de Zamora. Coordinador Subcomite de Preeclampsia de FASGO

Dr. Santiago Rollan

Médico de Planta de la División Obstetricia, Hospital de Agudos "Juan A. Fernández". Docente Adscripto a la Facultad de Ciencias Médicas de la UBA. Coordinador Subcomité de Hemorragia postparto de FASGO.

Prof. Dr. Sebastián Sar

Profesor Adjunto de Universidad de El Salvador. USAL Docente Adscripto de Obstetricia UBA Jefe del Servicio de Obstetricia del Hospital Naval Pedro Mallo Buenos Aires

Mg. Silvana Varela

Magister en Efectividad Clínica Especialista en Salud Sexual y Reproductiva de la Mujer Docente de Metodología de la Investigación. Licenciatura de Obstetricia. Facultad de 1 Medicina. UBA. Coordinadora del Centro en Investigaciones Perinatales. Departamento Perinatal. Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas

INTRODUCCIÓN

La primera vacuna desarrollada fue contra la viruela en 1796 y desde entonces, la prevención de enfermedades con vacunas, junto a la disponibilidad de agua potable ha cambiado la historia de la humanidad, permitiendo la sobrevivencia de muchísimas personas y mejorando la calidad de vida de las poblaciones. La inmunización es una gran inversión para la salud de la población, ya que las vacunas permiten salvar vidas y erradicar enfermedades, protegiendo tanto a las actuales como a las futuras generaciones. Las altas coberturas de vacunación constituyen una acción fundamental para lograr una sociedad con más y mejor salud y a su vez con equidad en salud porque benefician tanto a las personas vacunadas como a las personas no vacunadas y susceptibles que viven en su entorno (inmunidad colectiva o de rebaño).

VACUNAS DURANTE EL EMBARAZO

Inmunización durante el embarazo

Las vacunas administradas durante el embarazo no solamente pueden brindar protección a la persona gestante, sino que proporcionan inmunidad pasiva a sus hijos desde la etapa fetal, protegiéndolos contra infecciones adquiridas por transmisión vertical o en forma independiente después del nacimiento.

En general, las vacunas se pueden administrar en forma segura a las personas gestantes. Constituyen una excepción las elaboradas a partir de microorganismos vivos, que solamente podrían administrarse en situaciones con elevado riesgo de morbimortalidad, como en el caso, por ejemplo, de la fiebre amarilla.

El embarazo es un estado inmunológico dinámico con altos niveles de estrógeno que modifican el sistema inmunológico alterando la proporción de células T colaboradoras 1 y 2 (Th1/Th2). El pasaje transplacentario de anticuerpos depende del peso molecular de las distintas inmunoglobulinas, por lo que solamente la IgG puede atravesar la barrera placentaria.

Las vacunas que se recomiendan habitualmente para todas las pacientes embarazadas son la triple bacteriana acelular dTpa (tétanos; toxoide diftérico, pertussis acelular); influenza; Virus sincitial respiratorio; y COVID-19 y hepatitis B si no tiene esquema previo. Las recomendaciones de vacunación para mujeres embarazadas deben tomar en consideración algunos aspectos fundamentales como su perfil de seguridad para la madre y el feto, su capacidad de proporcionar protección pasiva al recién nacido y su oportunidad de aplicación, ya que la IgG alcanza su punto máximo recién a las cuatro semanas de su administración. En el caso de pacientes portadoras de patologías de base que requieren protección con vacunas elaboradas a partir de microorganismos vivos inactivados, como neumococo, meningococo o hepatitis A, las mismas deberían aplicarse en la etapa preconcepcional, indicándose las mismas durante la gestación solamente cuando sus beneficios superen los riesgos.

VACUNA dTpa O TRIPLE ACELULAR

Fundamentación

Esta vacuna protege contra tres enfermedades: difteria, tétanos y tos convulsa.

La vacunación contra tos convulsa en la gestante tiene como objetivo disminuir la morbilidad y la mortalidad por tos convulsa en niños menores de seis meses en la Argentina y controlar la enfermedad y la infección por B. pertussis en el país.

Como la inmunidad a tos convulsa disminuye con el tiempo. Los adultos, adolescente y niños convivientes que desarrollan la enfermedad pueden transmitirla a los recién nacidos susceptibles, lo que es preocupante porque los menores de 6 meses tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por esta enfermedad.

La transferencia placentaria es muy eficaz para proporcionar protección pasiva en los primeros meses de vida, momento en el que el lactante no ha recibido la vacuna o no ha completado el esquema de vacunación. La recomendación del Ministerio de Salud de la Nación a través del Calendario Nacional de Vacunación es comenzar con la vacunación a partir de la semana 20 de gestación que es el momento ideal que asegura el pasaje de IgG.

El tétanos neonatal es poco frecuente en países donde la inmunización universal de niños y adultos con toxoide tetánico es rutinaria. En Argentina no se han reportado casos de tétanos neonatal desde 2007.

La eficacia estimada de la vacuna es de alrededor del 90 %. Sin embargo, en algunos países con recursos limitados, es una de las principales causas de muerte neonatal debido a prácticas de corte y cuidado del cordón umbilical no higiénicas, partos sin medidas de antisepsia y falta de inmunización materna contra el tétanos.

Estrategia de vacunación

La vacunación contra el tétanos, la difteria y la tos convulsa durante el embarazo se recomienda de forma rutinaria.

La vacuna dTpa está indicada en cada embarazo, incluso si la paciente tiene antecedentes de tos convulsa o vacunación. El esquema de vacunación en la embarazada dependerá de las vacunas previamente recibidas

- **Vacunación Completa:** las pacientes embarazadas que hayan sido inmunizadas previamente con una serie completa de tres dosis de la vacuna dT deben recibir una dosis única de dTpa a partir de la semana 20 de gestación independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de dTpa o dT.
- Para las pacientes en las que han transcurrido 10 años desde la última dosis de refuerzo de dT, esta dosis de dTpa en el embarazo también servirá como vacuna de refuerzo contra el tétanos y la difteria.

- Si no ha recibido ninguna vacuna contra el tétanos y la difteria o está incompleto el esquema o desconoce sus antecedentes de vacunación: las pacientes embarazadas deben recibir o completar la serie de 3 vacunas. La estrategia de vacunación indicada es en el momento 0, 4 semanas después y entre 6 y 12 meses después de la dosis inicial. Para brindar también protección contra la tos convulsa, al menos una de estas dosis debe administrarse con dTpa a partir de la semana 20 de gestación.

Si no se administra la vacuna dTpa durante el embarazo, se debe administrar inmediatamente después del parto. Esto puede brindar protección al recién nacido de forma indirecta (estrategia capullo)

INFLUENZA

Fundamentación

La gripe es un problema de salud mundial y causa de enfermedad grave y muerte, principalmente en poblaciones de alto riesgo como adultos mayores, embarazadas, niños menores de 5 años y personas de cualquier edad con factores de riesgo.

Existen diferentes tipos virales, que se clasifican en cuatro géneros, A,B,C y D según las diferencias antigénicas de las proteínas estructurales mayores, la nucleoproteína (NP) y la proteína matriz (M).

Los dos primeros son los de mayor impacto en salud pública, ya que causan epidemias estacionales y de acuerdo con la diferencia antigénica de las proteínas de superficie, el virus de Influenza A se clasifica en los subtipos H1N1, H5N1, H7N9, N3N2 y otros, y el virus de Influenza B en los linajes Yamagata y Victoria. Actualmente circulan en los seres humanos los subtipos H1N1 y H3N2 de la influenza A y ambos linajes de la B. Las cepas de virus Influenza que se incluyen en la vacuna antigripal pueden cambiar año a año. **La OMS recomienda vacunas trivalentes o tetravalentes con estos componentes**

Estrategia de vacunación

Todas las pacientes embarazadas durante cada temporada deben recibir la vacuna inactivada contra la influenza, dado que es una enfermedad que se asocia con mayor morbimortalidad en la mujer gestante y graves complicaciones en la mujer gestante y el feto. Se puede administrar en cualquier trimestre del embarazo y puede aplicarse junto con otras vacunas del Calendario Nacional de Vacunación así como simultáneamente con la vacuna contra COVID-19.

La inmunización materna también otorga protección pasiva a los bebés en los primeros meses de vida edad en la que el lactante menor de seis meses no puede recibir la vacuna.

VACUNA COVID-19

Fundamentación

Aunque el riesgo de enfermedad grave ha disminuido sustancialmente desde el inicio de la pandemia, COVID-19 sigue siendo una causa importante de hospitalización y muerte, con las tasas más altas en personas mayores de 65 años o menores de seis meses y pacientes con factores de riesgo, entre ellos las embarazadas.

Las personas embarazadas infectadas con el SARS-CoV-2 pueden ser asintomáticas o sintomáticas. **Las mujeres sintomáticas parecen tener un mayor riesgo de desarrollar secuelas graves de COVID-19 en comparación con las mujeres infectadas no embarazadas en edad reproductiva.** También pueden tener un mayor riesgo de desarrollar graves complicaciones del embarazo como por ejemplo, parto prematuro, en comparación con embarazadas no infectadas o asintomáticas.

Aunque la transmisión intrauterina es poco frecuente, las tasas de abortos espontáneos y anomalías congénitas no parecen aumentar en los embarazos afectados por COVID-19. La vacunación reduce el riesgo de desarrollar COVID-19 y mitiga la gravedad de la enfermedad si se produce una infección posvacunación. Además, la vacunación durante el embarazo tiene el beneficio adicional de transferir anticuerpos al feto, protegiendo al recién nacido durante los primeros meses de vida.

La evidencia disponible respalda la seguridad de la administración de las vacunas contra el SARS-CoV-2, actualmente disponibles, durante el embarazo. Las vacunas contra la COVID-19 se han desarrollado utilizando varias plataformas. Algunos de estos son enfoques tradicionales, como los virus inactivados o los virus vivos atenuados, que se han utilizado para las vacunas contra la influenza y el sarampión, respectivamente. Otros enfoques emplean plataformas más nuevas, como proteínas recombinantes (utilizadas para las vacunas contra el virus del papiloma humano) y vectores (utilizados para las vacunas contra el ébola). Algunas plataformas, como las vacunas de ARNm y ADN (ácido desoxirribonucleico), nunca se habían empleado en una vacuna autorizada antes de la pandemia de COVID.

Diversos estudios en países como Israel, Estados Unidos y Brasil han demostrado la efectividad y seguridad de las vacunas Comirnaty (Pfizer), Moderna y CoronaVac en embarazadas. Estos estudios respaldan el uso de estas vacunas para prevenir la infección por COVID-19 y sus complicaciones graves. ***Las vacunas de ARNm han mostrado una eficacia superior en la prevención de complicaciones severas, y la evidencia apoya su uso preferencial en esta población.***

Desde el inicio de la pandemia, la vacunación ha demostrado ser una herramienta crucial para la prevención de enfermedades graves y la reducción de hospitalizaciones y muertes relacionadas con el COVID-19. Sin embargo, la pandemia también impactó negativamente las coberturas de vacunación en general, lo cual es un desafío que no se limita solo a la población pediátrica, sino que también afecta a mujeres en diferentes etapas de su vida, incluyendo el embarazo y la lactancia. Las personas gestantes se consideran una población de alto riesgo para complicaciones graves por COVID-19, como hospitalización, ingreso a la UCI y muerte, en comparación con personas no gestantes. Además, el riesgo de hospitalización por COVID-19 moderado a severo aumenta ante la presencia de nuevas variantes del virus.

Según datos recientes, las coberturas de vacunación en Argentina han mostrado una recuperación leve pero insuficiente desde el descenso significativo durante la pandemia. Esto es particularmente preocupante en las mujeres embarazadas y en edad reproductiva, un grupo que ha demostrado ser vulnerable y de alto riesgo a las complicaciones graves de COVID-19. En este contexto, es fundamental reforzar las estrategias de vacunación para asegurar que todas las mujeres reciban la protección adecuada. Sería beneficioso contar con estadísticas actualizadas sobre la cobertura de vacunación en esta población para dirigir mejor los esfuerzos de intervención.

Estrategia de vacunación

La vacunación contra COVID-19 debe ser prioritaria en personas gestantes, reconociendo que forman parte de un grupo de alto riesgo para complicaciones graves de la enfermedad. Según las recomendaciones vigentes del Ministerio de Salud y la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CONAIN), no se requiere una orden médica para acceder a la vacunación, facilitando así su acceso y promoviendo la cobertura amplia en esta población. Para las personas gestantes, se recomienda priorizar la utilización de vacunas de ARNm, como Comirnaty (Pfizer) o Spikevax (Moderna), o la vacuna a virus inactivado Sinopharm como parte del esquema inicial. Esta recomendación se basa en la evidencia actual de la mayor seguridad y efectividad de las vacunas de ARNm en este grupo.

El Ministerio de Salud de la Nación ha identificado a las personas gestantes como un grupo específico priorizado dentro de la población objetivo de vacunación (POV) debido al riesgo aumentado de enfermedad grave o muerte por COVID-19.

La vacunación en este grupo es fundamental no solo para proteger la salud de la gestante, sino también para asegurar un desenlace favorable del embarazo y la salud del recién nacido

VACUNA VSR

Fundamentación

El virus sincitial respiratorio (VSR) es **la causa más común de infecciones respiratorias bajas (IRAB) y una de las principales causas de muerte en bebés menores de 6 meses de edad**, en particular en países de bajos y medianos ingresos. Se transmite principalmente a través del contacto cercano con personas infectadas o mediante el contacto con superficies contaminadas donde puede sobrevivir durante períodos prolongados. El VSR tiene dos subtipos principales, A y B, que circulan, predominando uno u otro en diferentes temporadas.

Aunque la mayoría de las personas presentan síntomas leves, la IRAB causada por el VSR puede cursar con formas más graves como bronquiolitis (en las infancias) y neumonía (en las personas adultas mayores). El virus sincitial respiratorio (VSR) afecta principalmente a poblaciones de riesgo, especialmente en las edades extremas de la vida, como los menores de 1 año y las personas mayores de 60 años.

La enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores asociada al VSR alcanza su pico máximo en los primeros 2 a 3 meses de vida. El VSR se propaga típicamente durante las epidemias de invierno en climas templados, aunque se produjeron cambios en la estacionalidad durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019.

En un estudio europeo reciente, aproximadamente el 50 % de las hospitalizaciones por enfermedades de las vías respiratorias en niños menores de 1 año de edad se asociaron con el VSR, y aproximadamente el 60 % de estas enfermedades se produjeron en bebés menores de 3 meses de edad.

Las estrategias para reducir la enfermedad grave por VSR en lactantes incluyen la vacunación materna contra el VSR y el nirsevimab, un anticuerpo monoclonal que se puede administrar a los lactantes después del nacimiento.

La eficacia de la vacuna en la prevención de enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores dentro de los 90 días del nacimiento fue de un 81,8 % (40,6 a 96,3); y del 69,4 % (44,3 a 84,1) dentro de los 180 días posteriores al nacimiento.

A partir de la incorporación de la vacuna contra virus sincitial respiratorio en personas gestantes es fundamental la notificación de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI), para aportar evidencia al perfil de seguridad de la vacuna ante situaciones como parto prematuro, desprendimiento placentario, preeclampsia, oligoamnios, eventos tromboticos o muerte fetal.

Estrategia de vacunación

En Argentina, el ANMAT aprobó la aplicación **de una sola dosis de la vacuna bivalente prefusion** (de los dos subgrupos principales VRS A y VRS B) en

embarazadas entre 32 y 36.6 semanas.}, durante las semanas de mayor riesgo epidemiológico, entre comienzo de mayo a fines de agosto.

Si bien los virus circulan durante todo el año, la estacionalidad de la vacunación se define para maximizar la protección en la mayoría de los niños en riesgo. Esto no significa que el virus no circule en otros meses, sino que su presencia es esporádica y no justifica la vacunación desde un punto de vista de costo-efectividad. Por otro lado, considerando que la protección que brinda tanto la vacuna como los anticuerpos es de cinco a seis meses, es crucial asegurar la vacunación al inicio de la temporada de circulación viral. La protección para el lactante es efectiva cuando el nacimiento se produce 14 días después de la administración, tiempo requerido para el inicio del pasaje transplacentario de anticuerpos.

OTRAS VACUNAS

Las pacientes embarazadas con comorbilidades o exposiciones que las coloquen en alto riesgo de contraer hepatitis A, hepatitis B, neumococo, Haemophilus influenzae b o infecciones meningocócicas deben recibir estas inmunizaciones.

HEPATITIS B

Fundamentación

La vacuna contra la hepatitis B es una vacuna recombinante. Aunque la inmunización infantil es ahora de rutina, algunas adultas embarazadas no han sido inmunizadas. La administración de la vacuna de Hepatitis B es segura durante el embarazo, evita que una madre se infecte y por lo tanto evita la transmisión vertical de la enfermedad al recién nacido (90% de los recién nacidos que adquieren la enfermedad van a la cronicidad).

Toda mujer embarazada debe tener completo su esquema de hepatitis B y si el mismo está incompleto o no se ha iniciado deber completarse en el embarazo sin dilaciones. La detección del antígeno de superficie de la hepatitis B es una prueba de laboratorio prenatal de rutina, ya que la transmisión vertical del VHB generalmente se puede prevenir con una intervención adecuada.

La vacunación contra la hepatitis B durante el embarazo está indicada en embarazadas no vacunadas ni infectadas (negativas al antígeno de superficie de la hepatitis B) que tienen un alto riesgo de contraer el virus de la hepatitis B (VHB).

Si la vacunación contra la hepatitis B está indicada durante el embarazo, se recomienda una de las vacunas recombinantes convencionales. También está disponible una vacuna combinada contra el virus de la hepatitis A y el virus de la

hepatitis B recombinante, que es segura para las embarazadas que tienen indicaciones de vacunación contra ambos virus.

Estrategia de vacunación

Las vacunas recombinantes convencionales contra la hepatitis B se administran normalmente en el momento cero, al mes y seis meses más tarde (0-1-6), pero existen programas rápidos (0-1-4) que podrían ser una estrategia eficaz si se desea completar toda la serie de inmunización durante el embarazo.

En un estudio realizado con mujeres embarazadas menores de 25 semanas con alto riesgo de contraer VHB, se administró la vacuna con un esquema: 0,1,4 meses. El 84% recibieron la serie completa y el 90 % seroconvirtió después de la tercera dosis, sin aumento de efectos adversos. Esta podría ser una estrategia posible en pacientes con alto riesgo de infección.

VACUNACIÓN EN EL PUERPERIO

Durante el puerperio se pueden administrar vacunas tanto inactivadas como vivas, ya que lactancia materna no afecta negativamente el éxito o la seguridad de la vacunación. Las siguientes vacunas deben administrarse antes del alta para proteger a una madre y un recién nacido no inmunes.

Triple Viral: Toda mujer nacida a partir de 1965 debe acreditar dos dosis de triple viral o doble viral luego del año de vida, de no contar con documentación que lo certifique debe recibir la o las dosis que requiera para completar esquema.

Varicela: Se recomienda la vacunación contra la varicela en pacientes sin evidencia de inmunidad. La primera dosis se puede administrar incluso mientras la paciente está internada y la segunda dosis se administra entre cuatro y ocho semanas después. La lactancia materna no es una contraindicación para la administración.

HPV: Las pacientes candidatas que no hayan sido vacunadas previamente contra el virus del papiloma humano (HPV) o que no hayan completado la serie de vacunas, pueden recibir la vacuna después del parto.

dTpa: Si no se administra según lo recomendado durante el embarazo, la DPTa debe administrarse después del parto a las pacientes que no hayan recibido previamente. Esto reduce el riesgo de tos convulsa materna y, por lo tanto, la transmisión al bebé, en quien puede ser letal o tener una morbilidad significativa.

Influenza: las pacientes que no hayan recibido la vacuna antigripal durante la gestación debe recibirla antes de su egreso de la maternidad y en su defecto hasta 10 días posteriores.

VACUNAS PARA VIAJES

Si no se puede evitar viajar a zonas de alto riesgo, se deben administrar vacunas inactivadas para viajes, como la de la hepatitis A, poliovirus y fiebre tifoidea antes del viaje, previa consulta con el área de inmunizaciones y/o medicina del viajero. Si se prevé que el riesgo de exposición a la fiebre amarilla sea mayor que el riesgo de vacunación, se puede administrar la vacuna contra la fiebre amarilla, una vacuna viva atenuada, durante el embarazo en consulta con un especialista en enfermedades infecciosas.

Las pacientes que recibieron la vacuna contra la fiebre amarilla durante el embarazo no se consideran inmunes de por vida y requieren otra vacuna si viajan nuevamente a una zona de alto riesgo.

VACUNAS QUE SE DEBEN EVITAR DURANTE EL EMBARAZO

Las pacientes embarazadas deben **evitar las vacunas vivas como ejemplo, contra el sarampión, las paperas, la rubéola, la varicela y la vacuna viva contra la gripe) debido al riesgo potencial para el feto**; no obstante no se ha comunicado hasta la fecha ningún riesgo teratogénico asociado a la inmunización con vacunas atenuadas. En el informe del Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) y OMS se señala que la contraindicación de la vacuna triple viral durante embarazo se mantiene en forma puramente cautelara. El haber recibido en el embarazo independientemente de las semanas de gestación no es indicación de interrupción del mismo

Otras vacunas, como la del virus del papiloma humano (VPH) o la vacuna recombinante contra el herpes zóster, no se recomiendan durante el embarazo debido a los datos limitados sobre la seguridad de las vacunas.

VACUNAS EN OTRAS ETAPAS DE LA VIDA DE LA MUJER

VACUNA VPH

Fundamentación

El Virus del Papiloma Humano (VPH o HPV) es una familia de virus que afecta a todas las personas independientemente de su género y que se transmite por contacto sexual. La infección genital por HPV es la Infección Viral de Transmisión Sexual (ITS) más frecuente en el mundo.

Estos virus presentan gran especificidad para determinados tejidos e infectan tanto el epitelio cutáneo como el mucoso en:

- vagina, cuello uterino y vulva
- escroto, pene y uretra
- ano y región perianal

- orofaringe
- laringe, tráquea y bronquios

El material genético viral está contenido en una cápside icosaédrica constituida por dos proteínas estructurales, la mayor (L1) y la menor (L2). A partir de la secuencia genómica de L1, el gen que codifica para la proteína principal de la cápside, se han identificado y caracterizado más de 200 tipos de HPV.

En función de su capacidad para provocar cáncer se clasifican en tipos de alto riesgo o bajo riesgo. **Actualmente hay 12 tipos de VPH clasificados como de alto riesgo (oncogénicos) que ocasionan cánceres en el ser humano** (los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59); siendo el tipo 16 el más oncogénico.

La infección por HPV se transmite mediante el contacto con la piel de la región genital, las mucosas o los líquidos corporales de una persona infectada y puede transmitirse durante las relaciones sexuales, incluido el contacto orogenital.

La carga de enfermedad asociada a estos virus es muy elevada, principalmente vinculada al riesgo de cáncer cervicouterino. Los HPV de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) causan aproximadamente el 5% de todos los cánceres en todo el mundo, con un estimado de 600 000 mujeres y 64 000 hombres que contraen un cáncer relacionado con este virus cada año.

Según estadísticas del Ministerio de Salud de la Nación, en la Argentina en 2020 se diagnosticaron 4583 casos nuevos de Cáncer de Cuello Uterino y murieron 2553 mujeres. La tasa de incidencia fue de 20,8/100 000 y la tasa de mortalidad, ajustada por edad, de 7/100 000, siendo las regiones del NEA y NOA las más afectadas

El HPV 16 y el HPV 18 son ambos responsables del 70% de los casos de cáncer cervico-uterino en el mundo y en conjunto con los otros HPV de alto riesgo representan el 90% de los casos. La infección por los tipos de HPV de alto riesgo también pueden dar lugar a una proporción similar de casos de cáncer del ano, de vulva y de vagina, del pene, de la cabeza y del cuello, en particular la orofaringe.

La mayoría de las infecciones por HPV (70% al 90%) son asintomáticas y se resuelven espontáneamente en el plazo de 1 a 2 años. Las infecciones se limitan a la capa epitelial de la mucosa y no inducen una respuesta inmunitaria intensa.

Aunque una gran variedad de tipos de HPV pueden provocar verrugas anogenitales y muchas de estas verrugas contienen diversos tipos de HPV, los estudios permiten suponer que hasta un 90% de todos los casos se deben a los tipos 6 y 11. Se ha estimado que la mediana de la incidencia anual de casos nuevos de verrugas anogenitales es de 137 por 100 000 hombres y de 121 por 100 000 mujeres.

Actualmente hay seis vacunas autorizadas HPV. Todas han sido concebidas para administrarse, de ser posible, antes del comienzo de la actividad sexual, es decir, antes de la primera exposición al HPV.

Todas estas vacunas se preparan mediante técnicas de recombinación del ADN y cultivo celular a partir de la proteína estructural L1 purificada, que al ensamblarse produce partículas simil virales. Las vacunas contra los HPV no contienen productos biológicos vivos ni ADN viral, por lo que no son infecciosas. Todas las vacunas contra los HPV contienen partículas contra el HPV16 y el HPV18 de alto riesgo; la vacuna nonavalente también contiene partículas contra los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 de alto riesgo; y las vacunas tetravalentes y nonavalentes contienen partículas para proteger contra las verrugas anogenitales provocadas por los tipos 6 y 11 de HPV.

En varios países se ha registrado una disminución considerable de los casos de verrugas genitales tras la introducción del programa nacional de vacunación con la vacuna tetravalente; también se ha observado una disminución del número de casos entre los hombres jóvenes no vacunados en los países donde los programas están dirigidos solo a las mujeres, lo que indica protección colectiva.

Los estudios de extrapolación mostraron que una sola dosis de la vacuna contra el HPV 16 y el HPV 18 generaba una producción de anticuerpos que no era inferior a la obtenida en los estudios en que se había observado la eficacia de varias dosis.

Las revisiones sistemáticas han revelado que la seropositividad de las personas que reciben una sola dosis no es inferior a la observada después de 2 o más dosis. Cuando se administra la primera dosis de la vacuna a las mujeres de 18 años o menos, la reducción ajustada de la prevalencia de las infecciones por VPH es semejante si reciben tres dosis (92%; IC 95%: 85-96), dos dosis (93%; IC 95%: 53-99) o una dosis (92%; IC 95%: 46-99).

El análisis a posteriori de un gran estudio prospectivo multicéntrico de cohortes que comparó las pautas de 1, 2 y 3 dosis de la vacuna tetravalente en mujeres de 10 a 18 años reveló que la eficacia de la vacuna contra las infecciones por HPV 16 y HPV 18 es elevada (>90%) durante al menos 10 años después de la vacunación, independientemente del esquema de vacunación.

Estrategias de vacunación

En la Estrategia Mundial para Acelerar la Eliminación del Cáncer de Cuello Uterino como Problema de Salud Pública, concebida por la OMS en 2020, se recomienda que para el año 2030 se incluyan las vacunas contra los HPV en todos los programas nacionales de vacunación y que el 90% de todas las niñas sean vacunadas antes de los 15 años.

La vacunación contra los HPV es una intervención de prevención primaria y no elimina la necesidad de realizar pruebas de detección posteriores a lo largo de la

vida, ya que las vacunas actuales no protegen contra todos los tipos de HPV de alto riesgo y solo tendrán un efecto limitado sobre la enfermedad en las mujeres no vacunadas y en aquellas que recibieron la vacuna a una edad más avanzada.

En la actualidad existen dos vacunas contra el HPV disponibles en Argentina:

- Vacuna tetravalente: contra genotipos 6-11-16-18
- Vacuna nonavalente: contra genotipos 6-11-16-18-31-33-45-52-58

La vacuna tetravalente tiene en la República Argentina aprobación para su aplicación en mujeres a partir de los 9 años de edad para la prevención de verrugas ano-genitales y lesiones precancerosas y cánceres de cuello de útero, vulva, vagina y ano. En hombres de 9 a 26 años para la prevención de neoplasia intraepitelial y de cáncer anal.

El esquema de aplicación aprobado para la vacuna tetravalente es de UNA DOSIS IM deltoides para hombres y mujeres de hasta 20 años En caso de que la segunda dosis sea administrada antes del sexto mes luego de la primera dosis, la tercera dosis debe ser aplicada. En ≥ 21 años deben recibir DOS DOSIS.

La segunda dosis debe ser administrada al menos 1 mes luego de la primera dosis y la tercera al menos 3 meses luego de la segunda.

La vacuna nonavalente tiene indicación aprobada internacionalmente para la prevención, de lesiones premalignas de cuello uterino, vulva, vagina y ano vinculados con los tipos de HPV incluidos en la vacuna (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), cáncer de cuello uterino, vulva, vagina y ano vinculados con los tipos de HPV incluidos en la vacuna, y verrugas genitales producidas por los tipos de HPV 6 y 11.

En varones de 9 a 26 años de edad de verrugas genitales producidas por los tipos de HPV 6 y 11, y las lesiones premalignas y cáncer de ano producidas por los tipos de HPV incluidos en la vacuna.

El esquema de aplicación aprobado para la vacuna nonavalente es de UNA dosis IM deltoides (0-6 meses) para hombres y mujeres de hasta 20 de edad.

Se recomienda la vacunación sistemática contra el VPH entre los 11 y 12 años. Puede administrarse a partir de los 9 años de edad. Para los adolescentes y adultos de 13 a 26 años que no hayan sido vacunados previamente o que no hayan completado la serie de vacunas, se recomienda la vacunación de actualización.

Independientemente de la edad los pacientes inmunocomprometidos deben recibir esquema de TRES dosis 0-2-6 meses.

Para los adultos mayores de 27 años, la decisión de vacunar a las personas de este grupo de edad debe tomarse de forma individual. La probabilidad de

exposición previa al HPV aumenta con la edad y, por lo tanto, el beneficio y la rentabilidad de la vacunación son menores entre los pacientes de mayor edad.

Desde su autorización en el 2006 se han distribuido más de 500 millones de dosis de vacunas contra los HPV y hasta la fecha, la vigilancia posterior a la autorización no ha detectado ningún problema grave de seguridad.

No se recomienda administrar vacunas contra los HPV a las embarazadas. Sin embargo, en 16 ensayos controlados aleatorizados que incluyeron a más de 25000 participantes no se detectaron problemas concretos de seguridad en relación con el desenlace del embarazo, los abortos, los abortos espontáneos, los mortinatos o el desarrollo fetal. Si una mujer recibe la vacuna de HPV estando embarazada, no debe interrumpir el embarazo y deberá continuar su serie en el posparto.

La lactancia no es contraindicación para la inmunización.

VACUNA NEUMOCOCO

Fundamentación

La enfermedad neumocócica (EN) es una causa mayor de morbimortalidad en el mundo, en particular neumonía y meningitis bacteriana, y es el segundo agente que causa neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) que requieren internación después del virus respiratorio sincitial (VSR).

La colonización de la mucosa nasofaríngea es el sitio primario de localización, es asintomática y desempeña un importante papel en el desarrollo de la enfermedad y transmisión del germen, y un papel esencial en la selección de resistencia. La colonización con diversos serotipos es frecuente.

Estrategia de vacunación.

Pacientes mayores de 65 años 1 dosis de vacuna VCN20

HERPES ZOSTER

Fundamentación

El herpes zóster (HZ) es causado por la reactivación del virus de la varicela que ha permanecido latente en los ganglios nerviosos sensoriales. El tiempo que media entre la primoinfección y la reactivación es variable: puede ir de meses a años. En los niños es poco frecuente, aunque se puede presentar en nacidos de mujeres que tuvieron varicela durante el embarazo, en niños que padecieron varicela durante el primer año de vida o en aquellos que manifiestan algún trastorno de la inmunidad. La incidencia es mayor en personas de más de 50 años y en mujeres, aumenta además con la edad y es más frecuente en

inmunocomprometidos y pacientes mayores de 18 años con determinadas comorbilidades. Si bien la mortalidad es baja, puede presentar complicaciones, principalmente la neuralgia pos herpética (NPH), que puede ocasionar discapacidad y disminuir la calidad de vida.

Estrategia de vacunación

En nuestro país, la vacuna ha sido aprobada para la prevención del HZ y las complicaciones relacionadas como la NPH en:

Adultos a partir de los 50 años: Esquema de dos dosis de vacuna con intervalo de 2 meses y hasta 6 meses.

Adultos a partir de los 18 años inmunocomprometidas: se recomienda un esquema acelerado, con intervalo de 1 mes entre dosis de vacuna.

VACUNA VSR en Adultos

Fundamentación

El virus respiratorio sincitial (VSR) es una causa importante de infecciones respiratorias agudas (IRA) en adultos mayores, aunque su impacto a menudo ha sido subestimado.

Con el fin de comprender mejor la magnitud de esta enfermedad en personas de 60 años o más en países de altos ingresos, se realizó una revisión sistemática de la literatura y un metanálisis de datos recopilados entre el 1 de enero de 2000 y el 3 de noviembre de 2021 en estudios realizados en Estados Unidos, Canadá, países europeos, Japón y Corea del Sur.

Los resultados revelaron que la tasa de ataque de IRA por VSR en este grupo de edad es del 1,62% con una tasa de hospitalización del 0,15% y una tasa de letalidad hospitalaria del 7,13%. Estos hallazgos sugieren que, en 2019, el VSR pudo haber causado aproximadamente 5,2 millones de casos, 470,000 hospitalizaciones y 33,000 muertes hospitalarias en adultos mayores de 60 años en países de altos ingresos.

Estos resultados subrayan la necesidad de implementar preventivas más efectivas, como la profilaxis contra el VRS, para proteger a esta población vulnerable. La carga de enfermedad por VSR en adultos mayores es significativamente mayor de lo que se había estimado previamente, lo que destaca la urgencia de abordar esta amenaza para la salud pública.

La enfermedad grave por VSR puede tener consecuencias significativas en personas de 60 años o más, especialmente en aquellas con condiciones médicas crónicas u otros factores de riesgo como insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, diabetes, ACV, EPOC e inmunosuprimidos.

Estrategia de Vacunación

La vacuna contra el VSR fue aprobada por ANMAT a partir de los 60 años, en una dosis única, aunque aún no se encuentra incorporada en el Calendario Nacional de Vacunación. Ha demostrado ser muy eficaz, a partir de los 60 años inclusive, para las infecciones respiratorias agudas bajas que llevan a la hospitalización. La inclusión de la vacunación para adultos mayores en el Calendario Nacional de Vacunación debería ser el siguiente paso en la estrategia de prevención contra el VSR.

CONSIDERACIONES FINALES.

Mejorando la accesibilidad a las vacunas

Las vacunas han contribuido significativamente a la reducción de la mortalidad infantil. Se estima que el 40% de las muertes infantiles en el mundo ocurren en el período neonatal, y muchas de estas muertes se deben a infecciones que podrían prevenirse mediante vacunas maternas existentes o futuras.

A pesar de que existe evidencia científica que respalda el uso seguro de vacunas, la inmunización materna sigue siendo un método de prevención de enfermedades que continúa subutilizado.

El éxito de cualquier nueva vacuna dependerá de lograr una buena aceptación en la población, por lo tanto, es importante trabajar sobre el fenómeno de la reticencia a las vacunas ya que representa un paso necesario para lograr niveles óptimos de vacunación.

La aceptación materna de las vacunas recomendadas es un factor clave para mejorar las tasas de inmunización materna. Ciertos segmentos de la población obstétrica parecen tener mayor riesgo de no vacunarse. Estudios nacionales e internacionales han demostrado que la vacunación es menos probable en mujeres embarazadas con un nivel socioeconómico más bajo, con un nivel educativo más bajo, y en mujeres que pertenecen a grupos raciales o étnicos minoritarios.

Una revisión sistemática, del año 2022, tuvo como objetivo evaluar los factores facilitadores y barreras relacionadas a la vacunación de las mujeres embarazadas para focalizar futuras áreas de investigación. Los autores encontraron que los factores que facilitaron la vacunación de las mujeres embarazadas fueron la recomendación del proveedor y la motivación para proteger a sus bebés. Las barreras más destacadas fueron la falta de recomendación del proveedor, las preocupaciones sobre la seguridad de las vacunas, la falta de acceso a la atención prenatal y las disparidades entre los grupos minoritarios y las poblaciones marginadas.

Otra publicación reciente que estudió los factores relacionados con la no vacunación en la pandemia de influenza del año 2009, encontró que las probabilidades de aceptar la vacuna contra la influenza durante el embarazo eran un 86% más bajas cuando las mujeres percibían que la vacuna no era segura (OR 0,22; IC del 95%: 0,11-0,44; siete estudios). En otro aspecto, también influyó la falta de conocimiento por parte de los profesionales sanitarios que no proporcionan educación adecuada en esta población.

La educación de los proveedores es un factor importante registrado en varios estudios. Una encuesta realizada en el año 2018 en Reino Unido, 3304 parteras, enfermeras y trabajadores de salud afirmaron en un 56% que no habían recibido ninguna capacitación sobre vacunas para mujeres embarazadas. Se informaron hallazgos similares en una encuesta de parteras australianas donde la mayoría de las participantes sentían que no tenían suficiente capacitación

Considerando esta perspectiva, es imperativo que los profesionales sanitarios estén adecuadamente formados y equipados con las habilidades de comunicación adecuadas para abordar este problema de forma clara, transparente y completa, ya que representan una de las principales fuentes de información. Las influencias sociales y de grupo fueron otros factores identificados con mayor frecuencia en el acceso a la vacunación.

Existen enfoques basados en evidencias para promover la aceptación de vacunas, donde se sugiere:

1-Educar: abordando explícitamente la vacunación en todas las pacientes obstétricas, enfocándose en la eficacia y la seguridad de la vacunación, tanto en la madre como en el niño.

2-Recomendar las vacunas indicadas. Mencionar los beneficios tanto para la madre como para el bebé y abordar cualquier desinformación sobre las vacunas.

3-Normalizar: Hacer que el control de las enfermedades prevenibles mediante vacunación sea una parte rutinaria de la atención obstétrica y ginecológica.

4-Maximizar la conveniencia: utilizar correctamente las indicaciones para identificar de manera clara a las pacientes elegibles para la vacuna. y recordar al personal que solicite las vacunas recomendadas.

Es fundamental que la mujer cuente con su carnet de vacunación actualizado antes del embarazo. Las vacunas recomendadas durante el embarazo y en el período de lactancia son inactivadas, seguras y eficaces para ser administradas.

Es importante recordar también que el puerperio es un período particularmente importante para iniciar o completar los esquemas de ciertas vacunas que no se hayan aplicado antes o durante el embarazo, por lo que debe utilizarse como una oportunidad para la vacunación.

Mejorar las tasas de aceptación de las vacunas recomendadas actualmente durante el embarazo ayudará a optimizar la aceptación cuando se aprueben futuras vacunas para su uso. Hacerlo puede ayudar a crear un cambio cultural en la forma en que los proveedores y los pacientes ven el período prenatal como un momento oportuno para la prevención de enfermedades infecciosas tanto para las madres como para los bebés.

Es imperativo continuar fortaleciendo la estrategia de vacunación materna y evitar oportunidades de vacunación, facilitando el acceso, administrando aquellas que correspondan, disponiendo oportunamente del recurso evitando falsas contraindicaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, Debenham L, Llavall AC, Dixit A, Zhou D, Balaji R, Lee SI, Qiu X, Yuan M, Coomar D, Sheikh J, Lawson H, Ansari K, van Wely M, van Leeuwen E, Kostova E, Kunst H, Khalil A, Tiberi S, Brizuela V, Broutet N, Kara E, Kim CR, Thorson A, Oladapo OT, Mofenson L, Zamora J, Thangaratinam S; for PregCOV19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Sep 1;370:m3320.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 110:941. Reaffirmed 2018
3. ANMAT, GARDASIL® 9 Vacuna nonavalente recombinante contra el virus del papilloma humano; https://boletin.anmat.gob.ar/septiembre_2023/Dispo_8045-23.pdf
4. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue
5. Art. No.: CD009069. 5. Baden LR, et al; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403-16.
6. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, Riveros-Balta AX, Low N, Henschke N. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD013479.
7. Brisson M et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middleincome countries. *Lancet*. 2020; 395(10224):575-590.
8. Craig AM, Hughes BL, Swamy GK. Coronavirus disease 2019 vaccines in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(2):100295.
9. Dagan N, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021;384:1412-23. VPH.

10. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Dosis única de vacuna contra el Informe Técnico. Enero 2024 disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/informe-tecnico-dosis-unica-de-vacuna-contra-elvph>
11. Falsey A et al. Respiratory Syncytial Virus and Other Respiratory Viral Infections in Older Adults With Moderate to Severe Influenza-like Illness. *JID* 2014; 209 (12):1873-1881
12. Feraud H, Castelli JM. Recomendación de Vacunación contra la COVID-19 en Personas Gestantes. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina. 2022.
13. Frawley JE, McKenzie K, Sinclair L, Cummins A, Wardle J, Hall H. Midwives' knowledge, attitudes and confidence in discussing maternal and childhood immunisation with parents: A national study. *Vaccine*. 2020 Jan 10;38(2):366-371
14. Gentile et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus Disease and Mortality Risk Factors in Argentina: 18 Years of Active Surveillance in a Children's Hospital. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 38(6): 589-594, June 2019.
15. Gentile A, Ensinck G et al. Actualización en vacunas 2023: recomendaciones y desafíos. Sociedad Argentina de Pediatría, 2023.
16. Geoghegan S, Shuster S, Butler KM, Feemster KA.. Comprensión de las barreras y los facilitadores de la inmunización materna: una síntesis narrativa sistemática de la literatura publicada. *Matern Child Health J*. 2022 Nov;26(11):2198-2209.
17. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, Segal Y. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA*. 2021 Aug 24;326(8):728-735.
18. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021.
19. Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis* 2011; 53:885.
20. Hevernak FA. Professionally responsible coronavirus disease 2019 vaccination counseling of obstetrical and Gynecological patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 May; 224(5): 470-478.
21. Kampmann B., S.A. Madhi, I. Munjal, E.A.F. Simões, B.A. Pahud, C. Llapur, J. Baker, G. Pérez Marc, D. Radley, E. Shittu, J. Glanternik, H. Snaggs, J. Baber, P. Zachariah, S.L. Barnabas, M. Fausett, T. Adam, N. Perreras, M.A. Van Houten, A. Kantele, L.-M. Huang, L.J. Bont, T. Otsuki, S.L. Vargas, J. Gullam, B. Tapiero, R.T. Stein, F.P. Polack, H.J. Zar, N.B. Staerke, M. Duron Padilla, P.C. Richmond, K. Koury, K. Schneider, E.V. Kalinina, D. Cooper, K.U. Jansen, A.S. Anderson, K.A. Swanson, W.C. Gruber, and A. Gurtman, for the MATISSE Study Group* Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *New England Journal of Medicine*. April 2023

22. Kilich E, Dada S, Francis MR, Tazare J, Chico RM, Paterson P, Larson HJ. Factors that influence vaccination decision-making among pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jul 9;15(7):e0234827.
23. Kurasawa K. Maternal vaccination—current status, challenges, and opportunities. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 49, No. 2: 493–509, feb2023
24. Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2018; 67:1.
25. Male V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy?. *Nat Rev Immunol* 2. 2021; 200–201.
26. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Recomendación de Vacunación COVID-19 en Personas Gestantes. 2021.
27. Moniz M., Beigi R.. Inmunización materna. Experiencias clínicas, desafíos y oportunidades en la aceptación de vacunas. *Vacunas e Inmunoterapias Humanas* 10:9, 2562--2570; Sep 2014.
28. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:1760.
29. Murthy N, Wodi AP, McNally VV, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024; 73:11.
30. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública. Ginebra, 2020 <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240014107>.
31. Paixao ES, Wong KLM, Alves FJO, de Araújo Oliveira V, Cerqueira-Silva T, Júnior JB, Machado TM, Junior EPP, Boaventura VS, Penna GO, Werneck GL, Rodrigues LC, Pearce N, Barreto ML, Barral-Netto M. CoronaVac vaccine is effective in preventing symptomatic and severe COVID-19 in pregnant women in Brazil: a test-negative casecontrol study. *BMC Med*. 2022 Apr 5;20(1):146.
32. Polack FP, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-15.
33. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. *Obstet Gynecol*. 2021;137(3):408-414
34. Sadoff J, et al; ENSEMBLE Study Group. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:2187-2201.
35. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023

36. Shimabukuro TT, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021.
37. Sheffield JS, Hickman A, Tang J, et al. Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1130.
38. Stafford IA, Parchem JG, Sibai BM. The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits, and recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(5):484-495.
39. Theiler RN, Wick M, Mehta R, Weaver AL, Virk A, Swift M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 Nov;3(6):100467.
40. Thompson MG, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med*. 2021;385:1355-71.
41. Villar J, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection. *JAMA Pediatr*. Published online April 22, 2021.
42. Vishram B, Letley L, Jan Van Hoek A, Silverton L, Donovan H, Adams C, Green D, Edwards A, Yarwood J, Bedford H, Amirthalingam G, Campbell H. Vaccination in pregnancy: Attitudes of nurses, midwives and health visitors in England. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Jan 2;14(1):179-188
43. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:293.
44. Whitworth HS et al. Efficacy, effectiveness and immunogenicity of one dose of HPV vaccine compared with no vaccination, two doses, or three doses. *Vaccine* 38 (2020) 1302–1314
45. World Health Organization. Electronic address: sageexecsec@who.int. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine*. 2017 Oct 13;35(43):5753-5755. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28596091.