



Universidad de Málaga

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología y Pediatría

Doctorado: Avances en Pediatría

TESIS DOCTORAL

“NIVELES DE ANTICUERPOS FRENTE A ENFERMEDADES
INFECCIOSAS PREVENIBLES POR VACUNACIÓN Y CON
IMPACTO EN LA SALUD INFANTIL, EN MUJERES
EMBARAZADAS DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID”

Autora: Margarita Rojas Inastrillas.

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Málaga, 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Margarita Rojas Inastrillas

 <http://orcid.org/0000-0001-9333-8649>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



TESIS DOCTORAL

“NIVELES DE ANTICUERPOS FRENTE A ENFERMEDADES INFECCIOSAS PREVENIBLES POR VACUNACIÓN Y CON IMPACTO EN LA SALUD INFANTIL, EN MUJERES EMBARAZADAS DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID”

Autora: Margarita Rojas Inastrillas.

Directores: Dra. Ana María Méndez Echevarría.

Dr. David Moreno Pérez.

Dr. Francisco Javier Pérez Frías.



Departamento de Farmacología y Pediatría

Málaga, 2017

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y PEDIATRÍA

Don David Moreno Pérez, Médico Pediatra adjunto de la Unidad de Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias del Hospital Materno Infantil de Málaga, Profesor de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, Doña Ana María Méndez Echevarría, Médico Pediatra, adjunta del Servicio de Pediatría Hospitalaria, Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Universitario La Paz de Madrid, Profesor asociado Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid y Don Javier Pérez Frías Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y adjunto de la Unidad de Neumología Infantil del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga



CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación que presenta Doña Margarita Rojas Inastrillas sobre **"Niveles de anticuerpos frente a enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación y con impacto en la salud infantil, en embarazadas de la Comunidad Autónoma de Madrid"** ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido a superior juicio de la comisión que nombre La Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos y firmamos el siguiente certificado en Málaga, Enero 2017.

David Moreno Pérez

Ana María Méndez Echevarría

Francisco Javier Pérez Frías

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis tutores que me guiaron y apoyaron durante todo momento, para que mi idea inicial se convirtiera en esta realidad. Gracias a la Dra. Ana Méndez y al Dr. David Moreno, quienes son responsables de que este trabajo de tesis fuese posible.

Al Servicio de Microbiología del Hospital La Paz, en particular a la Dra. Dolores Montero y a las residentes de microbiología: Paloma Troyano y Verónica García, por toda su ayuda en la toma y procesamiento de las muestras para serologías.

A la Dra. María De La Calle, del Servicio de Gineco-obstetricia del Hospital La Paz, gracias a la cual pudimos contactar con el grupo de embarazadas que amablemente aceptaron participar en nuestro estudio.

Al Director del programa “Avances de Pediatría” Dr. Javier Pérez Frías, por su apoyo y consejos durante el doctorado.

A mi familia (Mi marido Eliézer y mis niñas Autana y Abril), por confiar en que sería capaz de lograr este proyecto y brindarme su amor y comprensión para poder alcanzar esta meta. A mis hermanos (Ramón y Fina) por toda su ayuda estos últimos meses.

ÍNDICE:

	<u>Pág.</u>
Agradecimientos	
Tabla de abreviaturas	6
Índice de Tablas	8
Índice de Figuras	10
1. Introducción	13
2. Hipótesis y objetivos	47
3. Diseño, pacientes, material y método	50
4. Resultados	61
5. Discusión	101
6. Conclusiones	121
7. Referencias bibliográficas	124
8. Bibliometría	145
9. Formularios y anexos	148
10. Resumen	159

ÍNDICE DETALLADO

Agradecimientos

Tabla de abreviaturas

Índice de Tablas

Índice de Figuras

1. Introducción

1.1. Las vacunas y su impacto en la calidad de vida

1.2. La inmunidad pasiva en el recién nacido. Importancia de la adecuada inmunización de las gestantes

1.3. Riesgo de infección en el embarazo

1.4. Rubeola y embarazo

1.4.1. Síndrome de rubeola congénita

1.4.2. Situación epidemiológica de la rubeola en España

1.4.3. Vacunación frente a rubeola

1.5. Hepatitis B y embarazo

1.5.1. Epidemiología de la hepatitis B

1.5.2. Vacunación frente a hepatitis B

1.6. Sarampión

1.6.1. Sarampión y embarazo

1.6.2. Situación epidemiológica del sarampión en Europa y vacunación

1.6.3. Datos epidemiológicos de sarampión en España

1.7. Varicela

1.7.1. Varicela y embarazo

1.7.2. Situación epidemiológica de la varicela en España

1.7.3. Vacunación frente a varicela

1.8. Tos ferina

1.8.1. Resurgimiento de casos

1.8.2. Tos ferina maligna en lactantes

1.8.3. Situación epidemiológica de la tos ferina en España

1.8.4. Vacunación frente a tos ferina

1.9. Gripe

1.9.1. Virus de la gripe y embarazo

1.9.2. Vacunación de gripe en el embarazo

1.10. Justificación

2. Hipótesis y objetivos
 - 2.1. Hipótesis
 - 2.2. Objetivos
 - 2.2.1. Objetivo principal
 - 2.2.2. Objetivos secundarios
3. Diseño, pacientes, material y método
 - 3.1. Diseño
 - 3.2. Población en estudio
 - 3.2.1. Lugar de inclusión de pacientes
 - 3.2.2. Tiempo
 - 3.2.3. Participantes
 - 3.3. Metodología
 - 3.3.1. Inclusión de las pacientes
 - 3.3.2. Registro de variables a estudiar
 - 3.3.3. Toma de muestra de sangre para serologías
 - 3.3.4. Recogida de variables postnatales
 - 3.3.5. Procesamiento de muestras
 - 3.3.6. Interpretación de resultados
 - 3.3.7. Análisis estadístico
 - 3.3.8. Método de búsqueda para la identificación de la bibliografía
 - 3.4. Aspectos administrativos
4. Resultados
 - 4.1. Descripción de la población estudiada
 - 4.1.1. Datos generales
 - 4.1.2. Antecedente de haber padecido erupciones/tos ferina en el pasado
 - 4.1.3. Sintomatología durante el embarazo
 - 4.1.4. Datos del parto
 - 4.2. Resultados serológicos
 - 4.2.1. Rubeola
 - 4.2.2. Hepatitis B
 - 4.2.3. Sarampión
 - 4.2.4. Varicela
 - 4.2.5. Tos ferina
 - 4.3. Vacunación durante el embarazo
 - 4.4. Lactancia materna

5. Discusión

5.1. Características de las gestantes incluidas en nuestro estudio

5.2. Inmunidad frente a rubeola en las embarazadas

5.3. Antígeno de superficie de hepatitis B en las embarazadas

5.4. Inmunidad frente a sarampión en las embarazadas

5.5. Inmunidad frente a varicela en las embarazadas

5.6. Inmunidad frente a tos ferina en las embarazadas

5.7. Vacunación durante el embarazo

5.8. Finalidad

5.9. Limitaciones

6. Conclusiones

7. Referencias bibliográficas

8. Bibliometría

9. Formularios y anexos

10. Resumen

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS USADOS EN ESTE ESTUDIO

AEM	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEP	Asociación Española de Pediatría
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
CDC	Prevención y control de enfermedades de Estados Unidos de América (Centers for Disease Control and Prevention EEUU)
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
CCAA	Comunidades Autónomas
CISNS	Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CAV	Comité Asesor de Vacunas de la AEP
DTPa	Vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina acelular, de alta carga antigénica
ECDC	Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades
EDO	Enfermedad de Declaración Obligatoria
ELISA	Enzyme-Linked-Immuno-Assay
HB	Hepatitis B
HBsAg	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
IgG	Inmunoglobulina G
INE	Instituto Nacional de Estadística
NV	Nacidos vivos
OMS	Organización Mundial de la Salud
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RN	Recién nacido
SIM	Sistema de Información Microbiológica

SRC	Síndrome de Rubeola Congénita
SRP	Vacuna de Sarampión-rubeola-parotiditis
Tdpa	Vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina acelular, con baja carga antigénica
TV	Vacuna de Triple vírica
VHB	Virus de la Hepatitis B
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia humana
VVZ	Virus de Varicela zoster

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: Incidencia de tos ferina en España según rango de edad.

TABLA 2: Edades de las embarazadas por períodos etarios.

TABLA 3: Procedencia geográfica de las embarazadas.

TABLA 4: Rango de edad de hijos previos.

TABLA 5: Edad gestacional de las embarazadas.

TABLA 6: Edad gestacional (Prematuros/A término).

TABLA 7: Tipo de parto.

TABLA 8: Resultados de IgG frente a rubeola según períodos etarios.

TABLA 9: Resultados de IgG frente a rubeola según procedencia de gestantes.

TABLA 10: Resultados de IgG frente a rubeola según profesión sanitaria.

TABLA 11: Resultados de HBsAg según períodos etarios de las gestantes.

TABLA 12: Resultados de HBsAg según procedencia de las gestantes.

TABLA 13: Resultados de HBsAg según profesión sanitaria.

TABLA 14: Resultados de IgG frente a sarampión según períodos etarios.

TABLA 15: Resultados de IgG frente a sarampión según procedencia.

TABLA 16: Resultados de IgG frente a sarampión según profesión sanitaria.

TABLA 17: Resultados de IgG frente a varicela según períodos etarios.

TABLA 18: Resultados de IgG de varicela según procedencia de las gestantes.

TABLA 19: Resultados de IgG frente a varicela según profesión sanitaria.

TABLA 20: Resultados de IgG Anti-PT según períodos etarios en gestantes.

TABLA 21: Tos de más de 3 semanas durante la gestación.

TABLA 22: Resultados de IgG Anti-PT según profesión sanitaria en gestantes.

TABLA 23: Resultados de IgG Anti-PT según procedencia de las gestantes.

TABLA 24: Frecuencia de vacunación y tipo de vacuna en el embarazo.

TABLA 25: Gestantes vacunadas en el embarazo según procedencia.

TABLA 26: Gestantes vacunadas durante el embarazo según edad.

TABLA 27: Vacunación con Tdpa en el embarazo según profesión sanitaria.

TABLA 28: Tiempo de lactancia materna.

TABLA 29: Tiempo de lactancia materna según períodos etarios de las madres.

TABLA 30: Tiempo de lactancia materna según procedencia de las gestantes.

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Vigilancia de rubeola. España 1984-2014. Tasas de incidencia (casos por 100 mil habitantes).

FIGURA 2: Vigilancia de hepatitis B. 1984-2014. Tasas de incidencia en España (casos por 100 mil habitantes).

FIGURA 3: Vigilancia de hepatitis B. 2014. Tasas de incidencia por grupos de edad y sexo en España.

FIGURA 4: Vigilancia de sarampión. 1984-2014. Tasas de incidencia en España (casos por 100 mil habitantes).

FIGURA 5: Vigilancia de sarampión. 2014. Tasas de incidencia por grupos de edad y sexo en España.

FIGURA 6: Vigilancia de varicela. 1984-2014. Tasas de incidencia en España (casos por 100 mil habitantes).

FIGURA 7: Incidencia de varicela por 100 mil habitantes según estrategias de vacunación en distintas Comunidades Autónomas. Periodo 2006-2013.

FIGURA 8: Vigilancia de varicela. España 2014. Incidencia por Comunidades Autónomas.

FIGURA 9: Vigilancia de varicela. 2014. Tasas de incidencia por grupos de edad y sexo en España.

FIGURA 10: Vigilancia de tos ferina. 1984-2014. Tasas de incidencia en España (casos por 100 mil habitantes).

FIGURA 11: Tos ferina, España 2000-2015. Incidencia total y en menores de 1 año por 100 mil habitantes. Hospitalizaciones por tos ferina totales y en menores de 1 año por 100 mil habitantes. Número de defunciones.

FIGURA 12: Vigilancia de tos ferina. España 2014. Incidencia por Comunidades Autónomas.

FIGURA 13: Casos de tos ferina comparados con la cobertura vacunal en España.

FIGURA 14: Diagrama de la prueba de ELISA.

FIGURA 15: Gestantes seleccionadas e incluidas en el estudio.

FIGURA 16: Frecuencia de las embarazadas según procedencia geográfica.

FIGURA 17: Lugar de vacunación de las gestantes en la infancia.

FIGURA 18: Número de gestaciones previas de las embarazadas.

FIGURA 19: Rangos de edad de los hijos de embarazos previos.

FIGURA 20: Edad gestacional de las madres.

FIGURA 21: Resultados de IgG frente a rubeola en las gestantes.

FIGURA 22: Número de embarazadas con IgG positiva/negativa frente a rubeola, según procedencia de las gestantes.

FIGURA 23: Resultados cualitativos de HBsAg en las embarazadas.

FIGURA 24: Número de embarazadas con HBsAg positivo/negativo, según procedencia de gestantes.

FIGURA 25: Resultados de IgG frente a sarampión en las gestantes

FIGURA 26: Correlación entre edades de las gestantes y niveles de IgG frente a sarampión.

Figura 27: Número de embarazadas con IgG positiva/negativa frente a sarampión según procedencia de gestantes.

FIGURA 28: Resultados de IgG frente a varicela en las gestantes.

FIGURA 29: Correlación entre edad de gestantes y niveles de IgG de varicela.

FIGURA 30: Número de embarazadas con IgG positiva/negativa frente a varicela, según procedencia de gestantes.

FIGURA 31: Resultados de IgG Anti-PT en las embarazadas.

FIGURA 32: Correlación entre edades y valores de IgG Anti-PT en las gestantes.

FIGURA 33: Número de embarazadas con resultado de IgG Anti-PT positivo/negativo según procedencia.

FIGURA 34: Vacunas recibidas en el embarazo.

FIGURA 35: Gestantes vacunadas en el embarazo según procedencia.

FIGURA 36: Gestantes vacunadas según períodos etarios.

FIGURA 37: Vacunación durante el embarazo y profesión de la gestante.

FIGURA 38: Tiempo de lactancia materna según edad de la madre.

CAPÍTULO 1



1.1. LAS VACUNAS Y SU IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA

En el último siglo, la expectativa de vida del ser humano se ha prolongado en más de 30 años, lo que podría atribuirse directamente a avances biomédicos y de salud pública. Uno de los alcances más notables en este sentido, ha sido la dramática reducción y en algunos casos la erradicación de enfermedades por medio de la vacunación. La desaparición de la viruela a nivel mundial representa un claro ejemplo de cómo ha sido eliminada esta enfermedad, a través del desarrollo de programas de inmunización activa de la población¹.

El más reciente calendario vacunal para adultos, aprobado por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) incluye 13 vacunas que previenen 15 enfermedades (Anexo 1)². El calendario español de vacunación para adultos del Ministerio de Sanidad del año 2016, contempla 9 vacunas que previenen 11 enfermedades, en su mayoría recomendadas para población de riesgo (Anexo 2)³. Sin embargo, a pesar del gran impacto que ha tenido la vacunación y de su prioridad como herramienta preventiva en el ámbito de la salud pública, la cobertura vacunal entre los adultos es baja⁴.

De especial interés es el grupo de mujeres embarazadas, las cuales podrían estar expuestas a diversas infecciones que conllevan el riesgo de complicaciones durante la gestación y además tener indeseables consecuencias en el feto. Más aún, del estatus inmunológico de la gestante dependerá su susceptibilidad frente a enfermedades, así como de la transferencia transplacentaria de anticuerpos específicos al feto, lo que tendría un papel esencial en la protección del recién nacido durante las primeras semanas de vida, etapa en la que las infecciones son con frecuencia severas y asociadas con alta morbimortalidad.

La vacunación en la embarazada está siendo considerada cada vez con más frecuencia como una intervención potencial para prevenir enfermedades en la gestante y/o en el recién nacido⁵. Los programas de inmunización materna frente a patologías como el tétanos, han sido implementados y han resultado ser efectivos como estrategia preventiva desde hace décadas⁶. Durante la pandemia de Gripe A H1N1 en 2009-2010 en muchos países se

documentó un incremento en la morbi-mortalidad en embarazadas, particularmente en el 3er trimestre de la gestación⁷. Como respuesta a este escenario se desarrolló la vacuna inactivada específica frente a la gripe AH1N1 y se consideró una práctica prioritaria vacunar a la embarazada para evitar complicaciones maternas durante la gestación⁸. Sin embargo, actualmente la cobertura vacunal en embarazadas es muy baja, incluso por debajo del porcentaje de vacunados en población adulta en general, a pesar de los innegables potenciales beneficios estudiados⁹. Según datos estadísticos del Ministerio de Sanidad, la cobertura vacunal de antigripal a nivel nacional en mayores de 65 años fue de 56,1% para la temporada estacional 2015-2016 en contraste con cifras de cobertura vacunal antigripal en gestantes inferior al 5%¹⁰⁻¹¹.

En los Estados Unidos y en el Reino Unido en los últimos 4 años, la inmunización de la madre también ha sido señalada como una estrategia importante para prevenir la tos ferina en los lactantes, debido al incremento de casos graves y fallecimiento por esta enfermedad, en los primeros meses de vida¹². Después de la implementación de esta medida, se ha demostrado la efectividad, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna, así como la transferencia de anticuerpos y el impacto posterior en la serie primaria de vacunación infantil¹³.

1.2. LA INMUNIDAD PASIVA EN EL RECIÉN NACIDO. IMPORTANCIA DE LA ADECUADA INMUNIZACIÓN DE LAS GESTANTES

La inmunidad es la capacidad del cuerpo humano para reconocer y aceptar la presencia de elementos como propios y eliminar aquellos que se consideren extraños a nuestro organismo. Existen dos mecanismos básicos para adquirir dicha inmunidad: de forma activa y de forma pasiva. La inmunidad activa es la estimulación del sistema inmune para producir anticuerpos y usualmente dura muchos años. Una forma de adquirir inmunidad activa es aquella que se desarrolla para sobrevivir a la infección y otra forma es a través de la vacunación¹⁴. La inmunidad pasiva es la transferencia de anticuerpos específicos de determinada enfermedad infecciosa, con una duración limitada en el tiempo. El ejemplo más común de inmunidad pasiva es la que recibe un niño de su madre durante la gestación. El paso transplacentario de anticuerpos de una embarazada correctamente inmunizada a su hijo, confiere protección al recién nacido durante los primeros meses de vida. En múltiples estudios se ha investigado la seguridad e inmunogenicidad de la vacunación en gestantes, frente a patógenos como el Neumococo, Estreptococo del grupo B, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae* tipo B, virus de la gripe, entre otros¹⁵⁻¹⁹.

La inmunización materna cobra vital importancia cuando se trata de algunas enfermedades prevenibles por vacunación, como por ejemplo en el caso de la gripe y de la tos ferina, en las cuales no hay otra forma eficaz de proteger a los lactantes, ya que la vacuna de Influenza no puede ser aplicada en menores de 6 meses y en el caso de *pertussis* no se alcanzan anticuerpos protectores hasta haber recibido al menos 2 a 3 dosis de la vacuna específica frente a esta enfermedad²⁰⁻²¹, presentando además los lactantes menores de 3 meses las formas más graves de la enfermedad.

1.3. RIESGO DE INFECCIÓN EN EL EMBARAZO

El embarazo o gestación se define como un período durante el que el embrión se desarrolla y crece en el interior del cuerpo de la madre y cuya duración comprende desde la fecundación del óvulo hasta el momento del parto. Dado que el embarazo es un tiempo vulnerable para complicaciones maternas y/o fetales, es necesario evaluar el riesgo de enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación durante la gestación²². El período de mayor vulnerabilidad para el embrión son las 10 primeras semanas de gestación²³. Los agentes infecciosos que poseen la capacidad de transmitirse de la madre al niño durante el embarazo, constituyen una fuente importante de problemas de salud para ambos. El reconocimiento de este hecho ha impulsado el desarrollo de programas de prevención y control de dichas infecciones en todo el mundo. Entre las acciones concretas relacionadas con estos programas, está el control serológico rutinario para detectar la presencia de anticuerpos o antígenos específicos de ciertos agentes infecciosos en la embarazada. Actualmente, el estudio sistemático de enfermedades prevenibles por vacunación como la Rubeola y la Hepatitis B (HB) está ampliamente aceptado como prueba rutinaria durante la gestación²⁴.

1.4. RUBEOLA Y EMBARAZO

1.4.1. Síndrome de rubeola congénita

Respecto a la rubeola, es una enfermedad febril exantemática que es benigna en los niños; sin embargo, es una infección que durante el embarazo podría tener devastadoras consecuencias obstétricas como el aborto espontáneo, anomalías congénitas severas, sordera, alteraciones oftalmológicas, defectos cardíacos y daño neurológico. El virus de la rubeola puede afectar todos los órganos del feto. Las lesiones producidas por la infección varían en función del momento del embarazo en que ésta se produce. Si la infección se produce en las doce primeras semanas del embarazo la frecuencia de anormalidades es mayor que en el segundo o tercer trimestre de gestación. Si la infección se produce en las semanas 13 a 16 de embarazo, el 16,7 % de los niños presenta lesiones, cuando la infección se produce entre las semanas 17 a 20, sólo el 5,9% las presenta y si es después de la semana 20, el porcentaje disminuye al 1,7 %²⁵.

Las lesiones que presentan los niños que nacen de madres que han padecido la infección durante el embarazo, constituye el Síndrome de rubeola congénita (SRC), caracterizado por retraso importante en el crecimiento y desarrollo, microcefalia, cataratas, hepato-esplenomegalia, defectos cardíacos, sordera, meningoencefalitis, entre otros signos y síntomas²⁵.

A las gestantes seronegativas se les suele recomendar evitar en lo posible la convivencia estrecha con niños no vacunados o que padezcan una enfermedad exantemática aguda²⁶.

1.4.2. Situación epidemiológica de la rubeola en España

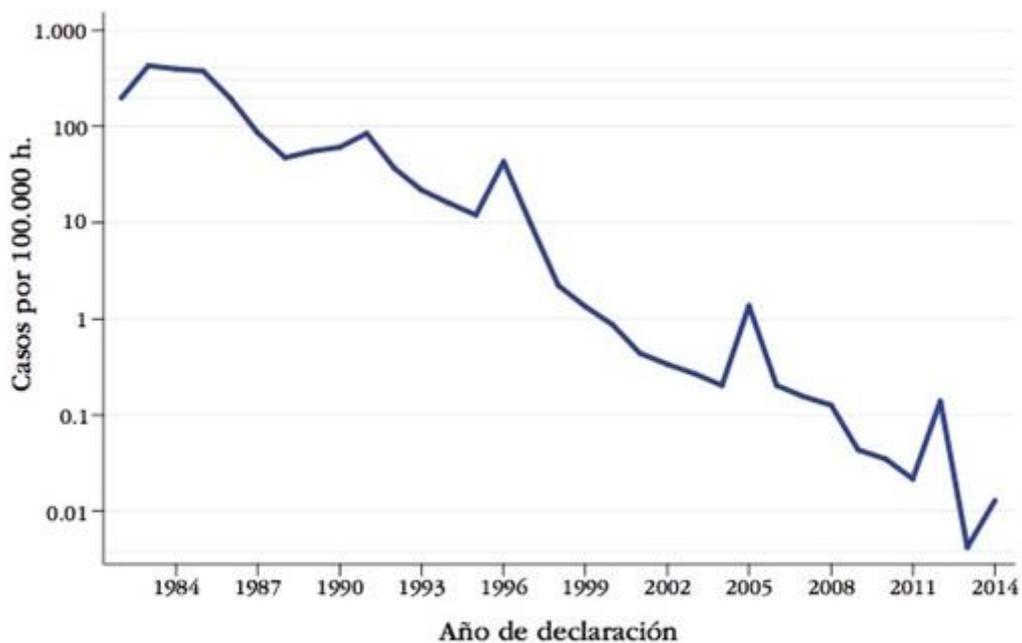
Tomando en cuenta que la vacunación frente a rubeola se introdujo en 1979 inicialmente solo a niñas a los 11 años y que desde 1981 se implementó la vacunación sistemática con triple vírica: Sarampión-rubeola-parotiditis (SRP) a partir de los 15 meses de edad, puede que una parte de las mujeres españolas en edad fértil no haya sido vacunada nunca frente a esta enfermedad²⁷. Adicionalmente, en algunas comunidades autónomas se han registrado brotes epidémicos tras periodos de drástica reducción, que han

vuelto a tasas de incidencia superiores a las de 1982²⁸, por lo que no hay evidencia de que la limitación en la circulación de este virus sea suficiente como para proteger de forma eficaz a las mujeres seronegativas en edad fértil.

En España, desde el año 2009 la incidencia anual de rubeola ha sido inferior a 1 caso por millón de habitantes; sin embargo, hubo un pequeño brote notificado en 2012 que incrementó la incidencia a 1,4 casos por millón; En 2013 solo se notificaron dos casos de rubeola (un hombre de 32 años y una mujer de 35 años) que procedían de Argelia y en 2014 solo hubo 5 casos declarados, con una incidencia de 0,1 caso por millón (*Figura 1*)²⁸.

Figura 1: Vigilancia de rubeola (España 1984-2014)

Tasas de incidencia (casos por 100 mil habitantes) Escala logarítmica²⁸.



Fuente: Plan Nacional de Eliminación de la Rubéola

En relación con los casos notificados de síndrome de rubeola congénita, en el 2013 se declaró un único caso de un recién nacido de una mujer de 24 años de origen rumano y residente en España desde 2008 y en el año 2014 Andalucía notificó un caso de síndrome de rubeola congénita en un recién nacido hijo de una mujer de origen marroquí y residente en España desde 2013. La madre, que no estaba vacunada de rubeola, había viajado a Marruecos durante el primer trimestre de la gestación²⁸.

Cabe destacar que España se ha convertido en un importante destino para personas procedentes de Europa del Este, Norte de África, Extremo oriente y Sudamérica, en las últimas dos décadas, con un 48% de migración femenina con predominio de rango de edad en la etapa fértil²⁹. La edad media de maternidad para inmigrantes fue de 29,3 años con 17,8% nacimientos vivos de madre extranjera, según información del Instituto Nacional de Estadística (INE) para el año 2015²⁹. Tomando en cuenta la posibilidad de una mayor prevalencia con menor cobertura vacunal frente a rubeola, en algunas de las áreas de donde provienen las mujeres extranjeras, sería esperable que el perfil serológico frente a esta enfermedad, sea diferente entre inmigrantes y españolas, dependiendo de su origen. Santiago y col. (2012) encontraron que un 95,2% de las gestantes españolas tenían inmunidad frente a rubeola, en contraste con las embarazadas procedentes de regiones como Extremo Oriente o África Subsahariana, quienes tenían niveles inmunológicos adecuados solo en 76,2% y 75,7% respectivamente³⁰. Otros autores han demostrado resultados similares³¹⁻³³.

1.4.3. Vacunación frente a rubeola

En el contexto del plan para la eliminación de la rubeola, del Grupo Asesor de Vacunas de la Organización Mundial de la Salud (*Strategic Advisory Group of Experts*), la resolución de la Asamblea Mundial de la Salud de 2005 instaba a los Estados miembros a que adoptasen el Proyecto de estrategia mundial de inmunización como marco para fortalecer los programas nacionales de inmunización en el período comprendido entre 2006 y 2015, con los objetivos de conseguir mayores coberturas e igualdad en el acceso a las

inmunizaciones, mejorar el acceso a vacunas existentes y futuras, y extender los beneficios de la vacunación junto con otras intervenciones sanitarias dirigidas a las edades infantiles³⁴.

Aunque se está avanzando en el control mundial de la rubeola, solo en dos de las seis regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se vacuna de rubeola en la infancia: en la región de las Américas (donde se ha certificado la eliminación de la transmisión endémica de rubeola en 2015) y en Europa (en muchos países del Este la vacunación de rubeola se ha incluido en los últimos años)³⁵. En el resto de zonas del mundo la mayoría de los países no tienen incluida esta vacuna en sus calendarios de vacunación infantil, por lo que la susceptibilidad de la población frente a rubeola puede ser alta, tomando en cuenta la mayor frecuencia de los movimientos migratorios actualmente.

Idealmente, todas las mujeres en edad fértil deberían estar protegidas frente a los virus teratogénicos, como es el caso de la rubeola. Debido a que no existe ningún tratamiento para contrarrestar la transmisión vertical de la rubeola, durante la visita pre-concepcional se debería determinar si las mujeres en edad fértil están inmunizadas. Existe la recomendación que en el transcurso de esta visita se realice un cribado de rubeola mediante la revisión de la historia vacunal de la mujer y de una serología, para vacunar antes de la gestación³⁶. La vacuna de rubeola está contraindicada en embarazadas, por el riesgo teórico que suponen las vacunas de virus vivos durante la gestación. Si se constata que una mujer no tiene anticuerpos protectores frente a rubeola se debería ofrecer dos dosis de la vacuna, con intervalo de 8 semanas entre dosis, completada al menos un mes previo a un embarazo o inmediato al post-parto²⁶.

³⁶.

Durante el embarazo, el cribado de la rubeola se dirige a identificar a aquellas mujeres no inmunizadas y que por tanto podrán beneficiarse de la vacuna inmediatamente tras el parto, para reducir el riesgo en futuros embarazos³⁶.

1.5. HEPATITIS B Y EMBARAZO

1.5.1. Epidemiología de la hepatitis B

La transmisión del virus de la hepatitis B (VHB) se produce principalmente cuando existe contacto con sangre de una persona infectada con el virus, habiéndose también demostrado la transmisión vertical del virus de una madre infectada a su hijo²⁴.

Según la OMS, a nivel mundial aproximadamente 240 millones de personas son portadoras crónicas del VHB y se estima que mueren cada año más de 686.000 personas por la enfermedad o sus consecuencias³⁷. La distribución de la infección por el VHB es universal, pero la prevalencia y mecanismos de transmisión son variables en dependencia de las áreas geográficas. Las áreas de mayor endemicidad son Asia, África y determinadas áreas de Europa del Este donde la prevalencia de infección crónica es superior al 8%, siendo las principales vías de transmisión la perinatal u horizontal en la infancia. En el norte de Europa, Norteamérica y Australia, la prevalencia es inferior al 2% siendo la transmisión sexual y el uso de drogas intravenosas las vías más frecuentemente implicadas. Finalmente, los países del área mediterránea, suroeste asiático, países de la extinta Unión Soviética y Sudamérica son áreas de endemicidad intermedia, con una prevalencia entre el 2% y el 8%, siendo las fuentes de contagio más habituales la sexual, perinatal y el contacto doméstico³⁷⁻³⁹.

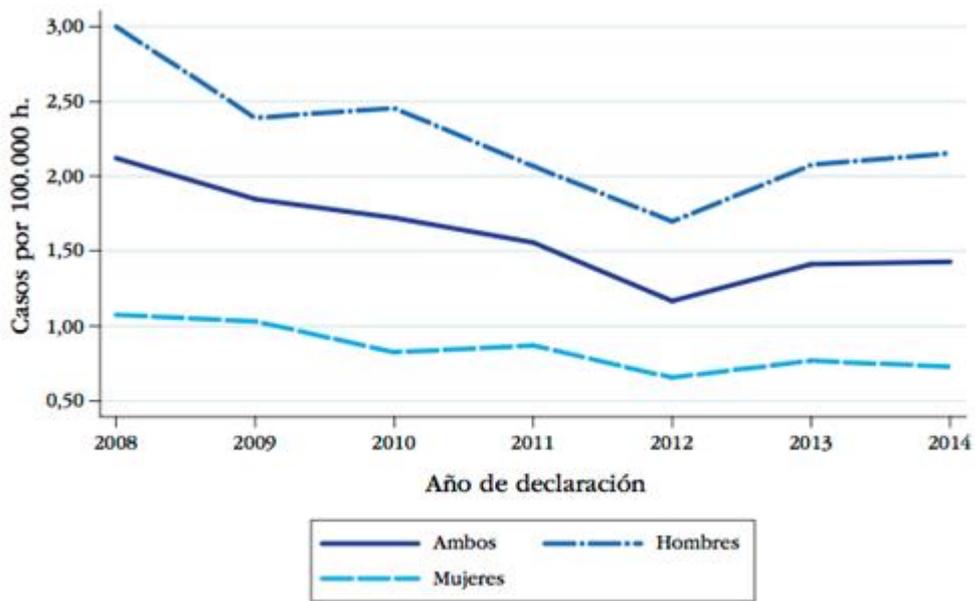
En España, la prevalencia de portadores del VHB se encuentra en torno al 1,5%. El 60% de los casos tiene lugar entre los 20 y los 39 años, con una proporción varón/mujer de 2:1⁴⁰.

Según datos del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) en 2013 se notificaron 711 casos de hepatitis B (HB)⁴¹. La incidencia fue de 1,52 casos por 100 mil habitantes, superior a la del año anterior, en el que se declararon 585 casos, tasa 1,27 por 100 mil habitantes. La incidencia en hombres fue superior a la de las mujeres: 2,23 casos por 100 mil en hombres y 0,84 casos por 100 mil en mujeres (*Figura 2*)⁴¹. En 2014 se notificaron 664 casos y los grupos de mayor incidencia fueron de 25-34 años y de 35-44 años, coincidiendo con la edad reproductiva de las mujeres. No se registró ningún caso en menores de 1

año (Figura 3)⁴¹. Esta baja prevalencia en lactantes, se debe principalmente al éxito de las estrategias de cribado gestacional para la detección precoz de embarazadas portadoras del VHB y a las campañas de vacunación universal durante la infancia.

Figura 2: Vigilancia de hepatitis B. 1984-2014.

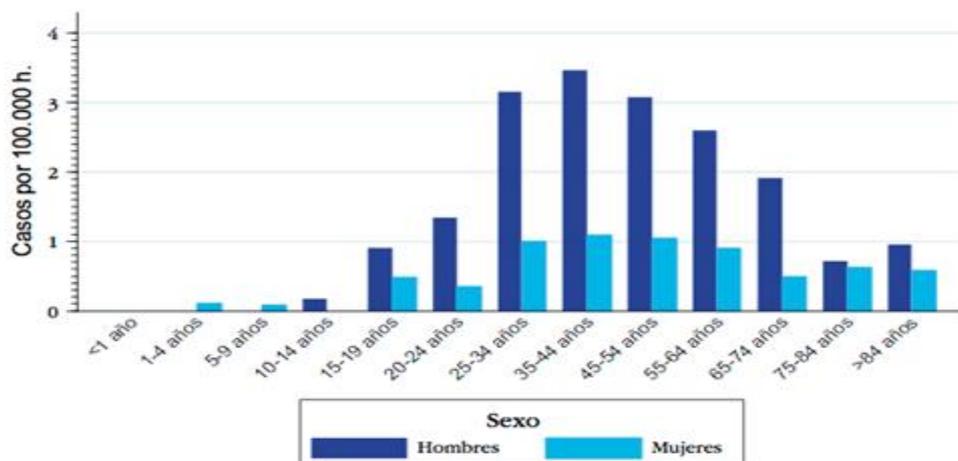
Tasas de incidencia en España (casos por 100 mil habitantes). Escala logarítmica⁴¹.



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

Figura 3: Vigilancia de hepatitis B. 2014.

Tasas de incidencia por grupos de edad y sexo en España⁴¹.



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

En España, se ha pasado de una prevalencia intermedia en la década de los 90 y primeros años del siglo XXI, a una prevalencia baja según datos del 2005. Los casos notificados se producen principalmente por los movimientos migratorios provenientes de países en vías de desarrollo, confirmándose la mayor prevalencia del VHB entre la población inmigrante⁴¹.

Según datos demográficos del INE, para el año 2015 el número de residentes extranjeros en España se situó en 4.454.353 habitantes, lo que representa el 9,6 % de la población general⁴². Por nacionalidad, el mayor número de inmigrantes procedía de Rumanía, seguido por Marruecos en segundo lugar⁴².

La prevalencia del VHB en los países de origen de las gestantes extranjeras residentes en España podría ser distinta de la prevalencia de este virus en nuestro medio. Por lo tanto, cabría encontrar diferencia en la prevalencia de esta infección entre embarazadas inmigrantes y autóctonas. Ramos y col. encontraron un mayor porcentaje de gestantes extranjeras portadoras del VHB procedentes de Europa del Este y de África Subsahariana, en relación con las embarazadas españolas (1,2% frente a 0,9% $p=0,7$)³². Además, observaron que a las gestantes extranjeras se les había realizado el estudio serológico prenatal con menor frecuencia que a las españolas ($p=0,01$)³². Esto último indicaría un acceso desigual a las consultas prenatales, fenómeno descrito en otros estudios similares a nivel nacional^{43,44}. Lo anterior justificaría continuar con la vigilancia serológica para detectar casos de gestantes portadoras del VHB, especialmente en población inmigrante residente en España, procedente de países con mayor endemidad para esta enfermedad.

1.5.2. Vacunación frente a hepatitis B

Las vacunas frente al VHB han demostrado ser altamente seguras y eficaces. Antes de la vacunación, en España la tasa de portadores de antígeno de superficie del VHB (HBsAg) era entre 1 y 5% en población general⁴¹.

En nuestro país, la vacunación frente al VHB se introdujo en 1982 para los grupos de riesgo y en 1992 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional

de Salud (CISNS) recomendó la vacunación en adolescentes y la inclusión gradual de la vacunación desde el nacimiento²⁷. En 2002, todas las Comunidades autónomas (CCAA) habían incorporado la vacunación frente al VHB en los recién nacidos (RN) o en lactantes de corta edad.

La vacunación universal de todos los lactantes y adolescentes es la medida más eficaz para luchar contra la infección por el VHB. La incidencia de HB en el año 1997 fue de 2,9 por 100 mil habitantes (1.163 casos) y en el año 2003 descendió a 1,9 por 100 mil habitantes⁴¹.

En la actualidad la vacunación frente al VHB en el programa de inmunización infantil se aplica en todas las Comunidades Autónomas en el recién nacido, con pauta 0, 1-2 y 6 meses de edad o 2, 4 y 6 meses de edad, y en adolescentes con pauta 0, 1 y 6 meses; al mismo tiempo se mantiene la estrategia en grupos de riesgo⁴⁵. Estas pautas de vacunación podrán optimizarse, precisamente si tenemos en cuenta que la tercera y última dosis de la vacuna frente al VHB se administra a los 6 meses de edad, una edad relativamente temprana, y con un periodo transcurrido entre la segunda y la tercera dosis de solo de 8 semanas, que corresponde al límite del intervalo mínimo recomendado para que se considere la dosis como suficientemente inmunógena. La estrategia de vacunación frente al VHB en este momento se está orientando a conseguir la disminución de la prevalencia en la edad adulta, y para ello la ampliación del intervalo entre dosis, y la administración de la última de las dosis a partir de los 12 meses de edad, representa la opción más razonable para lograrlo⁴⁶. Como confirmación de este punto, el Centro colaborador de la OMS en la prevención y control de la hepatitis viral (*Hepatitis Prevention Board*), expresa que la respuesta inmune post-vacunal será mayor si la primera dosis se administra con dos o más meses de vida, respecto al nacimiento, y también si la última dosis se recibe a los doce meses, respecto de los seis meses⁴⁷.

La gestación no es una contraindicación para la vacunación frente al VHB, las vacunas disponibles contienen HBsAg que no puede provocar la infección ni de la madre ni del feto. Existen indicaciones individualizadas de vacunación de una mujer embarazada seronegativa en caso de pertenecer a alguno de los grupos de riesgo del VHB, como mujeres que por su ocupación

(sanitarias o fuerzas de seguridad), enfermedad de base (receptoras habituales de hemoderivados, infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana o VIH, pacientes en insuficiencia renal), estilos de vida (por ejemplo, actividad sexual con diferentes parejas o usuarias de drogas por vía parenteral) o circunstancias ambientales (convivientes y contactos sexuales de personas con infección aguda o crónica de virus) están expuestas frecuentemente a sangre o fluidos corporales que puedan contener el VHB^{36,48}.

Si la embarazada es portadora crónica del VHB, se protegerá al hijo con vacunación e inmunoglobulina específica en el momento del nacimiento. Esta estrategia de vacunación en niños es crítica, debido a que pesar de que actualmente la infección de los niños nacidos de madres portadoras del VHB no es frecuente, su infección tiende a cronificarse, de forma que antes de la vacunación representaban la tercera parte de los portadores crónicos del VHB⁴⁹. La inmunoprofilaxis del recién nacido en casos de madres portadoras crónicas del VHB, es muy eficaz en la prevención de la infección neonatal^{48, 50}. El cribado universal prenatal del VHB reduce sustancialmente la posibilidad de transmisión vertical del virus y el posterior desarrollo de la infección⁵¹.

1.6. SARAMPIÓN

1.6.1. Sarampión y embarazo

Cabe resaltar que en España no se realiza de rutina cribado serológico de otras infecciones prevenibles por vacuna que podrían tener impacto en la salud de la madre y del niño, como es el caso del sarampión, la varicela y la tos ferina. No hay evidencia que demuestre que la infección por el virus del sarampión durante el embarazo aumente el riesgo de malformaciones congénitas, aunque la enfermedad suele ser más grave en la gestante y hay mayor riesgo de aborto, prematuridad y bajo peso al nacer⁵². En las mujeres que padecen sarampión en la fase tardía del embarazo, los niños al nacer o durante los primeros 10 días de vida pueden presentar exantema congénito. La neumonía es una complicación frecuente en la embarazada que presenta esta enfermedad⁵³.

1.6.2. Situación epidemiológica del sarampión en Europa y vacunación

Pese a que la vacuna contra sarampión existe desde hace más de 40 años, en 2004 se declararon más de 29.000 casos de sarampión en la Región Europea de la OMS, donde se estima que podrían haberse producido 4.850 muertes por sarampión⁵⁴.

En el año 2009 existió un resurgimiento a gran escala en 30 países, con más de 64.000 casos y 1.100 muertes. En el 2011 cinco de los 29 países europeos notificaron el 92% de los 30.567 casos de sarampión: Francia 53,2%, Italia 16,4%, Rumania 10,5%, España 6,2% y Alemania 5,7%⁵⁵.

El Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) consideró en sus recomendaciones del calendario de 2012, que dado los brotes de sarampión que se estaban produciendo en toda la Región Europea y en nuestro país, se administraría la primera dosis de Triple vírica (TV) a los 12 meses de vida, y que la segunda dosis debería ser administrada preferentemente a los 2 años, con miras a mejorar el cumplimiento y disminuir la probabilidad de contraer la enfermedad en los niños no vacunados o con fallo primario, así como reducir la circulación del virus en la comunidad⁵⁶. La inmunización está indicada también en adolescentes y adultos ≤ 44 años que no hayan recibido la vacuna y no presenten historia fiable de haber padecido la enfermedad². No obstante, algunas mujeres en edad fértil menores de 44 años, podrían desconocer si están o no inmunizadas, si han padecido o no el sarampión, pueden proceder de distintas comunidades autónomas e incluso ser inmigrantes de otros países, lo que implicaría una amplia variación de los calendarios vacunales cumplidos en la infancia, sumado a que la administración de vacunación pre-gestacional a este colectivo suele ser infrecuente en nuestro medio.

Como se ha mencionado previamente, la vacuna de TV está contraindicada en embarazadas, por el riesgo teórico que suponen las vacunas de virus vivos durante la gestación. Si se confirma que una mujer no tiene anticuerpos protectores frente a sarampión, se recomiendan dos dosis de la vacuna, con intervalo de 8 semanas entre dosis, completada al menos un mes previo a un embarazo o inmediato al post-parto^{36,57}.

1.6.3. Datos epidemiológicos de sarampión en España

En el año 2001 España se sumó al objetivo europeo de eliminación del sarampión y el Plan de eliminación del sarampión se estableció en todo el territorio nacional. En el año 2008 se le sumó el objetivo de eliminación de la rubeola²⁸. Entre 1999 y 2009 la incidencia de sarampión se mantuvo en niveles de eliminación, por debajo de 1 caso al año por 100 mil habitantes. Entre 2010 y 2013 se ha registrado una importante onda epidémica, que presentó su pico máximo en 2011 (3.518 casos; incidencia 7,11 casos por 100 mil habitantes); en 2012 la epidemia entró en fase de declive (1.204 casos; incidencia 2,54) y en 2013 se redujo hasta 131 casos, incidencia 0,28 casos por 100 mil habitantes. Desde el 2014, el sarampión ha vuelto a los niveles de eliminación (159 casos; 0,34 casos por 100 mil habitantes) (Figura 4)²⁸

Figura 4: Vigilancia de sarampión. 1984-2014

Tasas de incidencia en España (casos por 100 mil habitantes). Escala logarítmica²⁸.

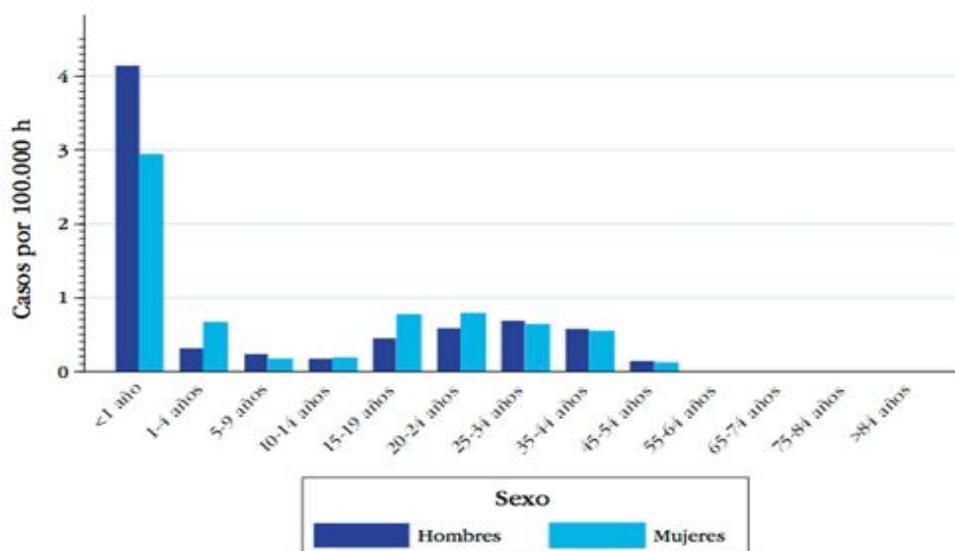


Fuente: Plan Nacional de Eliminación del Sarampión y de la Rubéola

A nivel nacional, en el año 2014 se declararon 5 brotes de sarampión: Tres brotes en Cataluña, de los cuales destaca uno con 131 casos, el primer caso importado de Filipinas que afectó sobre todo a adultos no vacunados, en el que tuvo importancia la transmisión nosocomial; otros dos brotes de pequeño tamaño producidos por cepas importadas del virus. Además, hubo dos casos adicionales asociados al brote del Crucero Costa Pacífica notificado en Italia y un brote en Castilla la Mancha que comenzó por dos adultos jóvenes hermanos no vacunados²⁸. El 52,2% de los casos de sarampión eran hombres²⁸. El grupo de edad más afectado fueron los menores de 1 año (3,56 casos por 100 mil habitantes) seguidos del grupo de 20-24 años (incidencia de 0,68 casos por 100 mil habitantes), 25-34 años (incidencia de 0,66 casos por 100 mil habitantes) y 35-44 años (incidencia de 0,56 casos por 100 mil habitantes)²⁸. Es de notar que después de los menores de un año, el segundo grupo con mayor incidencia es el de 15-44 años, coincidiendo con la etapa fértil. (Figura 5)²⁸. De los casos con información con antecedente de vacunación frente al sarampión (143; 89,9 del total): el 77,6% no estaba vacunado; el 11,2% había recibido una dosis y otro 11,2% había recibido dos dosis de vacuna. El 32,7% de los casos se hospitalizaron y el 13,8% cursó con complicaciones, principalmente neumonía y gastroenteritis²⁸.

Figura 5: Vigilancia de sarampión. 2014

Tasas de incidencia por grupos de edad y sexo en España²⁸.



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

1.7. VARICELA

1.7.1. Varicela y embarazo

La varicela constituye la manifestación clínica consecutiva a la infección primaria por el virus varicela-zóster (VZ), familia de los herpes virus. Ésta es una enfermedad muy frecuente en la infancia produciendo un exantema típico pruriginoso, que permite el diagnóstico clínico en la mayoría de las ocasiones. Habitualmente es de curso benigno en niños, aunque son frecuentes las complicaciones sobre todo en neonatos, adultos y niños inmunodeprimidos, en los cuales puede ser incluso mortal⁵⁸. Es posible también la transmisión vertical intrauterina y perinatal cuando la gestante no inmune padece la infección durante el embarazo. Aunque la incidencia de varicela en gestantes es baja, si se adquiere durante el embarazo puede tener graves consecuencias para la madre y para el feto, pudiendo derivar en encefalitis o neumonía materna, aborto espontáneo, muerte fetal y parto prematuro⁵⁹. El mayor riesgo de embriopatía grave se sitúa en las primeras 20 semanas de embarazo, y su frecuencia es inferior al 2 %⁶⁰. La varicela congénita se presenta en el 1-2% de los hijos de mujeres que padecen la infección en el I o II trimestre de la gestación y se caracteriza por hipoplasia de extremidades, cicatrices cutáneas, atrofia cortical, bajo peso al nacer, retraso psicomotor, y defectos oculares unilaterales como microftalmia, cataratas y coriorretinitis. Cuando la madre padece varicela 5 días antes o 2 días después del parto se produce la varicela perinatal en un 17-30% de los neonatos, (tasa de ataque del 20 %), es frecuente la diseminación visceral y tiene una letalidad de hasta el 30%⁶¹.

Por ello, ante la exposición de la gestante susceptible a un caso de varicela, se debe administrar inmunoglobulina humana hiperinmune o en su defecto inmunoglobulina humana polivalente⁶².

Durante la visita preconcepcional debería determinarse si las mujeres en edad fértil están inmunizadas o han padecido la varicela. Si no se realiza previamente, se recomienda solicitar una determinación de la inmunidad al virus de la varicela en el embarazo³⁶. La vacuna de la varicela por motivos idénticos que la triple vírica, está contraindicada durante la gestación, La recomendación

de evitar el embarazo hasta pasado un mes de la vacunación también se hace extensible a esta vacuna.

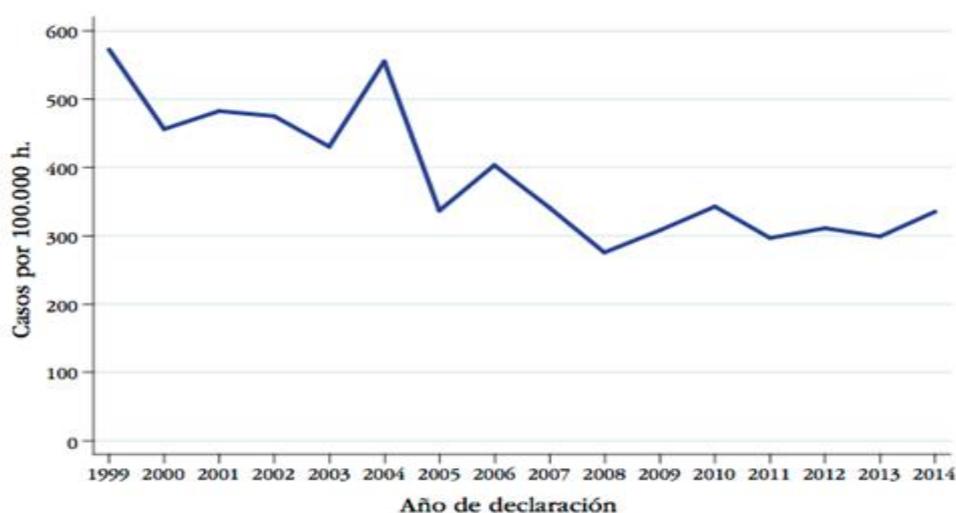
En las mujeres embarazadas, en las que no existe evidencia de inmunización contra el virus de la varicela, se recomienda administrar la primera dosis de la vacuna tan pronto termine el embarazo antes de ser dada de alta del hospital. La segunda dosis de la vacuna debe administrarse entre las 4 y las 8 semanas después de la primera dosis. Es recomendable que se aconseje a las gestantes seronegativas al virus de la varicela zóster, que eviten durante el embarazo el contacto con personas que tengan varicela, y que consulten lo antes posible con su dispositivo sanitario en caso de producirse el contacto.^{36,63}

1.7.2. Situación epidemiológica de la varicela en España

La incidencia de varicela en España ha caído ostensiblemente en los últimos años, pasando de 193.866 casos notificados (488,8 casos por 100 mil habitantes) en 1998 a 146.814 casos (315,0 casos por 100 mil habitantes) en 2013 (*Figura 6*)⁴¹.

Figura 6: Vigilancia de varicela. 1984-2014

Tasas de incidencia en España (casos por 100 mil habitantes). Escala logarítmica⁴¹.



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

*La tendencia se ha corregido excluyendo los casos y la población de Andalucía debido a cambios en su sistema de notificación de varicela

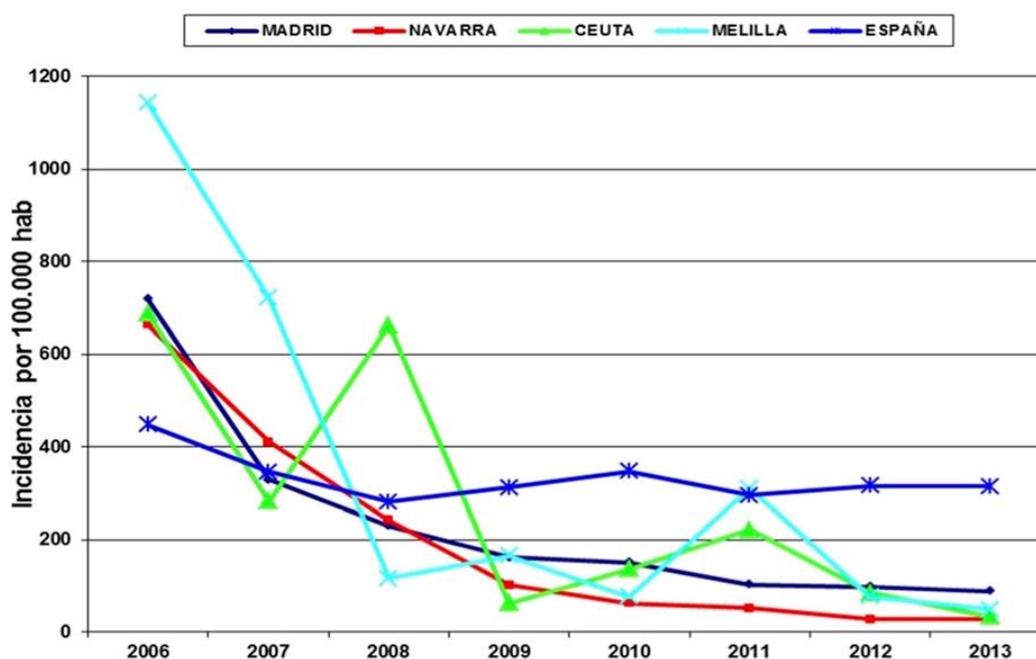
Sin embargo, en el año 2014 hubo un total de 31.474 casos, lo que denota un incremento de casos en relación con el año anterior, cuando se reportaron 17.870 casos de varicela⁴¹.

En la población general, esta enfermedad origina un alto coste sanitario y social por los gastos directos e indirectos que ocasiona. La tasa de mortalidad es de aproximadamente el 1/100.000 casos. En España se producen cada año 1000-1500 hospitalizaciones y 5-6 fallecimientos por varicela⁶³.

1.7.3. Vacunación frente a varicela

En los últimos años la varicela presenta una tendencia decreciente, sobre todo a partir de que se comercializara la vacuna de varicela. No obstante, la enfermedad mantiene su presentación cíclica en ondas epidémicas que aparecen cada 2-3 años. La tendencia de la varicela tiene una presentación diferente en las distintas CCAA (*Figura 7*)⁴¹.

Figura 7: Incidencia de varicela por 100 mil habitantes según estrategias de vacunación en distintas Comunidades Autónomas. Periodo 2006-2013⁴¹.



Desde el año 1998 se autorizó la primera vacuna de la varicela en España, sólo recomendada a grupos de riesgo y a sus contactos inmediatos susceptibles.²⁷ En el año 2005, el Consejo Interterritorial del Sistema nacional de Salud (CISNS), aprobó la recomendación de vacunar entre las edades de 10 y 14 años (ambas inclusive), que refiriesen no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunados con antelación.

La cobertura de vacunación en la adolescencia se encontraba en torno al 16%, teniendo en cuenta que solamente se vacunaba a los susceptibles.

En el año 2006, se incluyó la vacunación sistemática frente a la varicela a los 15 meses de edad en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), con una reducción significativa de la enfermedad y sus complicaciones en los años siguientes⁶⁴. Navarra, Ceuta, y Melilla incluyeron además la vacunación de varicela en la infancia, en sus calendarios de vacunación. En el resto de comunidades hasta el año 2013 también se había vacunado de varicela fuera de las recomendaciones del calendario de vacunación infantil, y se habían alcanzado coberturas que se estiman entre el 28% y el 90% de los niños, dependiendo de la pauta vacunal de cada comunidad (*Figura 8*)⁴¹.

Figura 8: Vigilancia de varicela. España 2014.

Incidencia por Comunidades Autónomas⁴¹.



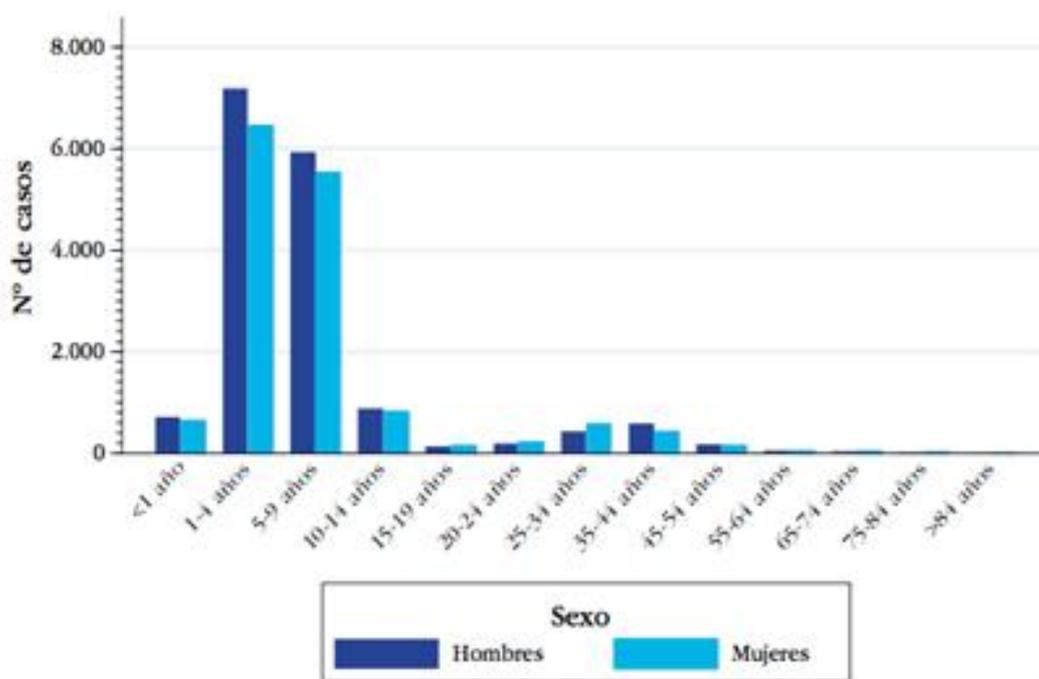
Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

Sin embargo, desde enero de 2014 la Comunidad de Madrid retiró de su calendario sistemático la vacunación de rutina a los 15 meses, manteniendo sólo la recomendación de vacunar a los adolescentes mayores de 12 años, si no habían padecido la enfermedad previamente.

Adicionalmente, desde julio de 2013 la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios (AEM), restringió la distribución y venta libre de esta vacuna a nivel de farmacias por lo que el acceso a la vacuna era limitado sólo para uso hospitalario⁶⁵. Por todo ello, posteriormente hubo un repunte importante de casos de varicela en niños no vacunados (*Figura 9*)⁴¹, como consecuencia de la no disponibilidad de la vacuna, lo que incrementó el riesgo de embriopatías o varicelas graves en recién nacidos de madres embarazadas que no estuviesen correctamente inmunizadas.

Figura 9: Vigilancia de varicela 2014.

Tasas de incidencia por grupos de edad y sexo en España⁴¹.



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

El virus de la varicela es muy contagioso y para conseguir la interrupción de su transmisión se debe alcanzar una cobertura de vacunación sistemática de al menos el 70-80%⁶⁶. Coberturas inferiores producirían una modificación del patrón epidemiológico de la infección, con desplazamiento de la misma a edades más avanzadas en las que existe la posibilidad de un mayor número de complicaciones graves y un especial riesgo para mujeres embarazadas y sus hijos (varicela congénita y neonatal)⁶⁶.

El Pleno del CISNS, en la reunión mantenida el 29 de julio de 2015, acordó con las Comunidades autónomas un cambio de estrategia, dirigido hacia el control de la enfermedad y de la transmisión del virus, mediante la introducción de la vacunación en la primera infancia con dos dosis administradas a los 12-15 meses y 3-4 años, a partir del año 2016⁶⁷.

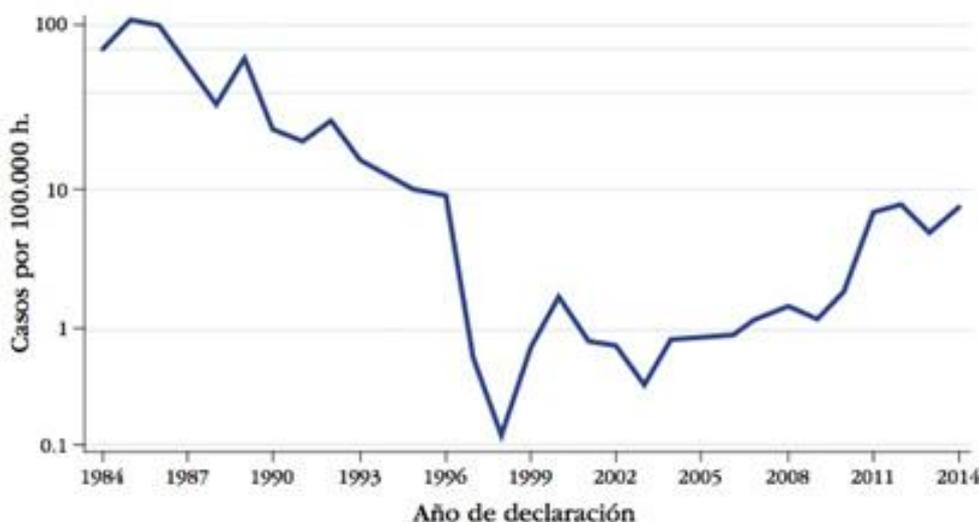
1.8. TOS FERINA

1.8.1. Resurgimiento de casos

La tos ferina es una infección respiratoria causada por *Bordetella pertussis* que frecuentemente resulta en tos prolongada con un profundo gallo inspiratorio en los casos clásicos⁶⁸. La vacunación frente a la tos ferina está incluida en el calendario vacunal de rutina en niños, en la mayor parte de los países a nivel mundial. Después de haber sido incluida esta vacuna en los años cuarenta se evidenció una reducción progresiva de esta enfermedad, pero ha habido un repunte significativo de casos en los últimos 20 años^{69, 70} (Figura 10)⁴¹.

Figura 10: Vigilancia de tos ferina. 1984-2014

Tasas de incidencia en España (casos por 100 mil habitantes). Escala logarítmica⁴¹.



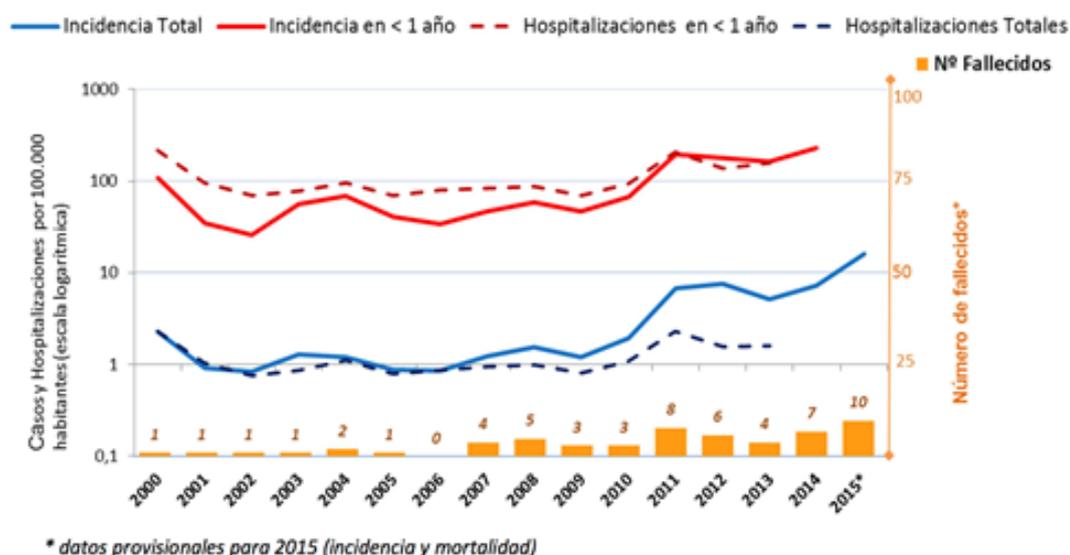
Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

Entre las posibles causas del resurgimiento de casos se señalan, además de la mejora en el acceso a técnicas de diagnóstico rápido que permiten una mejor notificación de la enfermedad, la evanescencia del efecto protector de la vacuna y la menor efectividad de la vacuna acelular, comparada con la de células enteras⁶⁹, lo cual probablemente se relaciona con disminución de la inmunidad en adolescentes y adultos, con sintomatología aún más severa

en menores de 12 meses quienes no tienen aún completa la primo-vacunación. Lo anterior refleja un cambio en la distribución de los casos por edad de forma bi-modal: por un lado, afecta a adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad no reconocida, que son la fuente de infección para los más pequeños y por otro lado a los niños por debajo de 1 año de edad, más frecuente en menores de 4 meses, ya que existe un periodo de tiempo entre el nacimiento y el inicio de la pauta de vacunación en la que el niño no está protegido de forma activa^{71, 72}.

A pesar que la tos ferina presenta una contagiosidad muy elevada (hasta en un 90 % de los convivientes de un caso), los estudios en mujeres embarazadas no muestran una mayor morbilidad ni mortalidad frente a las mujeres no embarazadas, ni tampoco se han evidenciado alteraciones en el desarrollo fetal. Sin embargo, el riesgo de muerte perinatal o enfermedad grave es elevado en los niños y niñas menores de 6 meses (*Figura 11*), riesgo elevado hasta que el niño o niña no recibe las dos primeras dosis de vacuna antipertussis⁷³.

Figura 11: Tos ferina, España 2000-2015. Incidencia total y en menores de 1 año por 100 mil habitantes. Hospitalizaciones por tos ferina totales y en menores de 1 año por 100 mil habitantes. Número de defunciones⁴¹.
(Todos los fallecidos son menores de 3 meses).



1.8.2. Tos ferina maligna en lactantes

En recién nacidos, prematuros y lactantes menores de 2 meses la clínica puede consistir en episodios de apnea y cianosis, sin tos. Los demás lactantes suelen sufrir quintas de tos muy intensas, con crisis de apnea. La tos ferina maligna afecta principalmente a lactantes menores de 6 meses de edad y está caracterizada por hiperleucocitosis, encefalopatía, insuficiencia respiratoria hipoxémica e hipertensión pulmonar refractaria, lo que predispone a un alto riesgo de éxitus. La letalidad en lactantes menores de 2 meses es de alrededor del 1% y del 0,5% en lactantes mayores, afectando sobre todo a los no vacunados⁷³.

1.8.3. Situación epidemiológica de la tos ferina en España

La tos ferina es una enfermedad prevenible por vacunación que mantiene su patrón epidémico con ondas que se presentan cada 3-5 años. Según datos de la Red Nacional de Vigilancia epidemiológica (RENAVE), entre 1998 y 2013 se describen 4 periodos epidémicos 1998-2001, 2002-2005, 2006-2009 y 2010-2013⁴¹.

Hasta el año 2010 la incidencia de tos ferina había sido inferior a 2 por 100 mil habitantes (excepto el pico epidémico del año 2000)⁴¹.

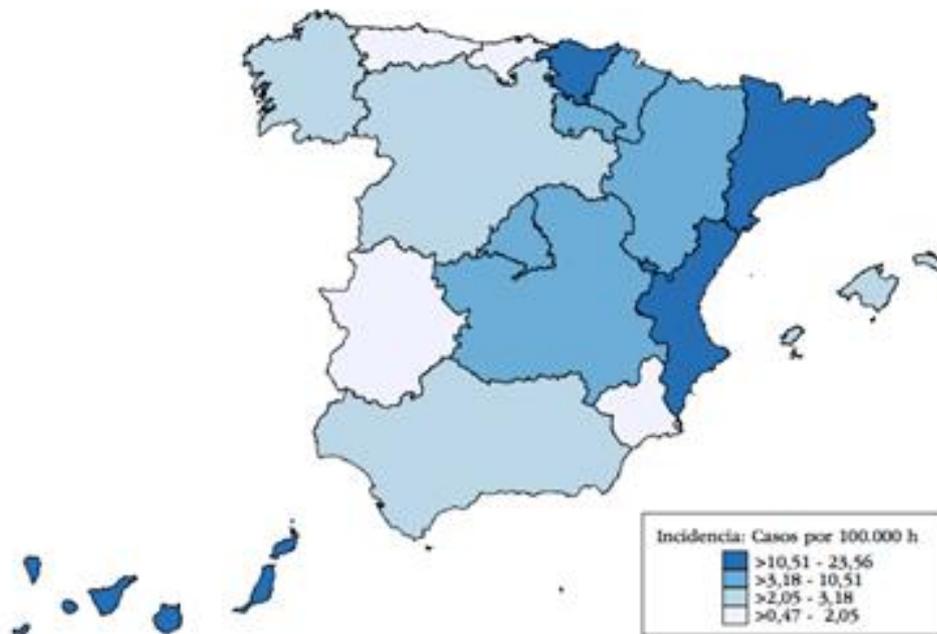
A partir del 2011 se incrementó la incidencia registrando el pico máximo en 2012 con 7,67 casos por 100 mil⁴¹.

En 2013 la incidencia se redujo hasta 5,28 por 100 mil, describiendo la parte descendente de la onda epidémica. Desde entonces, la tos ferina se encuentra en una situación de aumento sostenido, aunque respetando el carácter epidémico de la enfermedad⁴¹.

En 2014, con una incidencia de 7,18 casos por 100 mil, asistimos al inicio de una quinta onda epidémica. Las comunidades autónomas con mayor incidencia fueron: País Vasco (23,6 casos por 100 mil habitantes), Cataluña (14,6 casos por 100 mil habitantes) y Comunidad Valenciana (11,3 casos por 100 mil habitantes), seguidas de Canarias (10,9 casos por 100 mil habitantes) y La Rioja (10,5 casos por 100 mil habitantes) (*Figura 12*)⁴¹.

Figura 12: Vigilancia de tos ferina. España 2014

Incidencia por Comunidades Autónomas⁴¹.



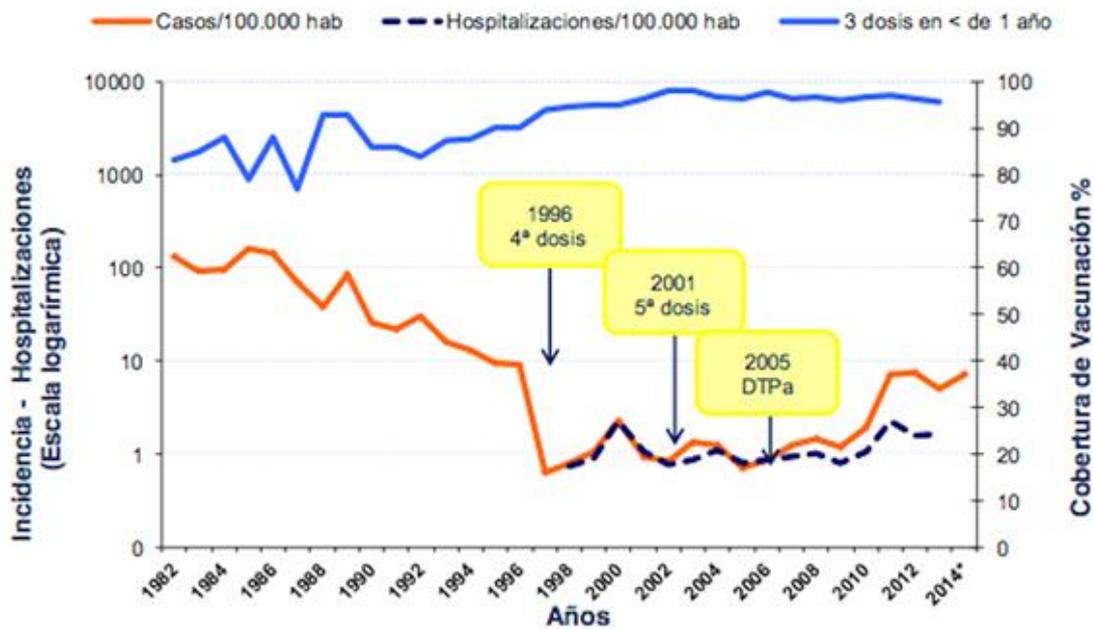
Fuente: *Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)*

1.8.4. Vacunación frente a tos ferina

La vacuna frente a la tos ferina se empezó a administrar en la década de 1960 mediante campañas, introduciéndose la vacuna de células enteras en el calendario vacunal de 1975 con una pauta de primo-vacunación de tres dosis en el primer año de vida (a los 3, 5 y 7 meses de edad hasta 1996 y a los 2, 4 y 6 meses de edad posteriormente)²⁷. En 1996 y 2001 se introdujeron la cuarta y quinta dosis a los 15-18 meses y 4-6 años respectivamente²⁷. En 2005 la vacuna de células enteras empleada hasta entonces fue sustituida por la acelular, menos reactógena²⁷.

La cobertura vacunal frente a tos ferina en el año 2015 fue del 96,6% para la primo-vacunación, 94,5% para la 4ª dosis y 73,7% para la 5ª dosis⁷⁴. A pesar de estas altas tasas vacunales, han sido registrados 3.531 casos por tos ferina en el año 2014 (*Figura 13*)⁴¹.

Figura 13: Casos de tos ferina comparados con la cobertura vacunal en España⁴¹.



Fuentes: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. CMBD
Coberturas de vacunación: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
2014* Datos provisionales procedentes de la declaración numérica semanal

Nota: 4ª dosis: inclusión de una dosis de recuerdo en el segundo año de vida; 5ª dosis: inclusión de una dosis adicional entre los 4 y 6 años de edad; DTPa: Cambio del tipo de vacuna utilizada, paso de la DTP de células enteras a la DTP acelular

Entre 1998 y 2013, la incidencia más alta de tos ferina por grupos de edad se registró en los menores de 1 año, seguidos de los niños entre 1 y 4 años y del grupo de 5 a 14 años (*Tabla 1*), lo que corrobora que la tos ferina sigue siendo una enfermedad de la infancia, que afecta sobre todo a los niños menores de un año y particularmente a los lactantes que todavía no han recibido ninguna dosis de la vacuna. Destaca el incremento de casos de tos ferina en menores de 12 meses, que pasó de 46,3 casos por 100 mil habitantes en 2007 a 162,5 en 2013, con un pico máximo en 2011 (197,9 por 100 mil)⁷⁵.

Tabla 1: Incidencia de tos ferina en España según rango de edad⁴¹.

Grupo de edad	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
< 1 año	43,9	39,6	107,4	34,8	25,7	55,7	69,5	41,1	34,2	46,3	59,1	47,0	67,8	197,9	177,7	162,5
1-4 años	5,60	6,70	11,30	3,10	3,10	5,10	4,35	2,57	5,01	5,57	7,32	6,05	5,22	34,1	39,1	22,0
5-9 años	2,30	5,80	13,30	5,00	6,70	2,90	4,20	1,85	1,65	2,20	3,17	2,55	6,13	21,9	21,2	14,7
10-14 años	2,30	2,90	5,50	3,60	2,80	3,70	3,60	2,59	2,41	5,01	4,02	1,95	6,11	12,6	19,3	13,8
15-49 años	0,07	0,06	0,25	0,20	0,11	0,30	0,18	0,17	0,14	0,21	0,34	0,28	0,52	2,24	2,99	1,89
≥50 años	0,00	0,05	0,13	0,03	0,01	0,50	0,04	0,07	0,07	0,14	0,14	0,14	0,27	1,09	1,34	0,79
Total	0,79	1,03	2,27	0,92	0,83	1,29	1,21	0,87	0,86	1,23	1,52	1,19	1,95	6,81	7,48	5,09

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII

Nota 1: La intensidad de la escala de color representa, aquellos grupos de edad y años en los que se han registrado valores más altos en la Incidencia

Nota 2: las cifras de incidencia total no coinciden exactamente con la serie publicada en la tabla 1, por tratarse de 2 fuentes diferentes: Declaración semanal agregada (tabla 1) vs Declaración individualizada (tabla 2)

En los últimos 2 años se han comunicado problemas de suministro global de las vacunas que contienen antígenos frente a tos ferina, lo que podría prolongarse en el tiempo y que involucra a las dos compañías que comercializan estas vacunas en España, *GlaxoSmithKline* y *Sanofi Pasteur MSD*. Este problema afecta fundamentalmente a medio plazo a las vacunas pentavalentes y a las vacunas trivalentes Tdpa (difteria-tétanos-*pertussis* acelular) utilizadas en el calendario de vacunación infantil acordado para el Sistema Nacional de Salud. En respuesta a esta situación y para garantizar el objetivo prioritario del programa de vacunación frente a tos ferina, que es la prevención de las hospitalizaciones y los fallecimientos en los menores de tres meses de edad, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en coordinación con las Comunidades Autónomas, acuerda una estrategia de adaptación para optimizar las dosis en la infancia y garantizar la vacunación en embarazadas, dada por la utilización preferente de la vacuna hexavalente para la primo-vacunación y así preservar las dosis de vacuna pentavalente para la dosis de recuerdo de los 18 meses, y si esta no está disponible, proponen una dosis de vacuna hexavalente en este caso. Adicionalmente, se decide retrasar la dosis de recuerdo de los 6 años, hasta disponer de dosis suficientes⁷⁶. Dado que el objetivo de esta dosis es mantener la protección a largo plazo, no se considera que exista un incremento de riesgo por este retraso.

A pesar de que en la adolescencia estaría indicada una dosis de refuerzo de vacuna Tdpa, para prolongar la eficacia preventiva de la inmunización hasta edades adultas, la cobertura vacunal en estos grupos es muy baja⁷⁷.

Cabe resaltar además que la estrategia de vacunación del entorno familiar del recién nacido no ha mostrado ser costo-efectiva, por lo que se desaconseja su utilización⁷⁸.

Dado que la edad de las mujeres españolas que se quedan embarazadas por primera vez es progresivamente mayor, debido a cambios socio-económicos y culturales en las últimas dos décadas, sería lógico esperar niveles de protección post-vacunal frente a *pertussis* más bajos a mayor edad, ya que los títulos de anticuerpos específicos irán en descenso paulatino, con una efectividad vacunal de 84% a los 1-3 años, 62% a los 4-7 años y 41% a los 8 o más años desde la última vacunación, con una disminución de la inmunidad de un 1,27 por año, por lo que los títulos pueden llegar a ser indetectables de 4 a 20 años tras la última inmunización frente a esta enfermedad^{21,79-82}.

En 2012, el *Advisory Committee on Immunization Practices* de Estados Unidos recomendó que la vacuna de difteria-tétanos-*pertussis* acelular (Tdpa) se administrara durante cada embarazo, idealmente entre las semanas 27 y 36 de gestación¹².

La vacunación de las embarazadas, en el último trimestre del embarazo, es una estrategia más efectiva que la vacunación materna post-parto, en aumentar la probabilidad de que la madre y el neonato presenten una protección óptima frente a la tos ferina, considerando que el mayor paso de anticuerpos vía transplacentaria se produce en el tercer trimestre de la gestación⁸³⁻⁸⁵.

Más aún, la tendencia actual de recomendar la vacunación frente a tos ferina en el segundo trimestre del embarazo, incrementaría de forma significativa el nivel de anticuerpos en el neonato, ya que ampliaría la ventana de oportunidad de vacunación en la embarazada, y por ende, podría mejorar la seroprotección⁸⁶.

Adicionalmente, un estudio reciente demostró que aquellos lactantes que padecieron tos ferina cuyas madres se vacunaron durante el embarazo,

tuvieron una enfermedad menos grave, dado por un riesgo menor de hospitalización, estancias hospitalarias más cortas y menos probabilidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, comparado con aquellos lactantes que padecieron la enfermedad y eran hijos de madres no vacunadas frente a tos ferina en el embarazo. Ninguno de los lactantes de madres vacunadas requirió intubación o murió de tos ferina, lo cual corrobora que la vacunación prenatal con Tdpa es una estrategia esencial para reducir la morbimortalidad infantil⁸⁷.

En España la reemergencia de la tos ferina y la severidad de sus complicaciones en lactantes menores de 3 meses, fue determinante para que varias comunidades iniciaran un programa de vacunación en embarazadas en el 3er trimestre de gestación. La primera Comunidad que inició esta estrategia fue Cataluña en Febrero del 2014, sin embargo después de un año de implementado este programa, la cobertura vacunal ha sido de un 25,6% lo cual representa una meta por debajo del objetivo planteado. Sin embargo, actualmente se están fomentando estrategias para mejorar los porcentajes de vacunación⁸⁸.

En Madrid, la Conserjería de Salud realizó una campaña de vacunación en centros de salud de la CAM en diciembre de 2015, dirigida a embarazadas de 28-36 semanas de gestación. A partir de enero de 2016, la vacunación para todas las embarazadas en el tercer trimestre de la gestación fue incluida de forma financiada.

1.9. GRIPE

1.9.1. Virus de la gripe y embarazo

La infección por virus de la gripe en embarazadas, especialmente cuando se hallan en su tercer trimestre de embarazo, se ha asociado a un mayor riesgo de hospitalización por problemas cardiorrespiratorios que en mujeres no embarazadas⁸⁹. Este hecho se atribuye a un aumento del consumo de oxígeno, la disminución de la capacidad pulmonar y los cambios en la función inmunológica. El impacto de la infección por el virus de la gripe en el feto podría traducirse en un retraso en el crecimiento fetal y bajo peso al nacer. También se ha sugerido que la infección durante el embarazo podría ocasionar aborto espontáneo y muerte fetal⁹⁰. En neonatos, la infección por virus de la gripe puede llegar a ser grave, derivando en sepsis, neumonía, arritmia cardíaca y muerte súbita. En el año 2014, las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de 0-4 años⁴¹. La infección puede presentarse en forma de brotes hospitalarios³⁶.

1.9.2. Vacunación de gripe en el embarazo

La vacunación antigripal está actualmente recomendada por parte de organismos internacionales (OMS, CDC), y nacionales (Ministerio de Sanidad y sociedades científicas) y financiada por todas las comunidades en los centros de salud, para todas las gestantes.

Los estudios disponibles sobre esta vacuna inactivada no adyuvada muestran una alta seguridad e inmunogenicidad, sin efectos adversos graves en las mujeres embarazadas ni en sus fetos/recién nacidos, incluso cuando se administra la vacuna durante el primer trimestre del embarazo. En algunos países se sugiere la vacunación antigripal en cualquier trimestre exclusivamente en aquellas mujeres embarazadas con alguna comorbilidad, reservando la vacunación durante el segundo y tercer trimestre para las mujeres sin problemas de salud relevantes⁹¹. En general, la recomendación actual por los expertos es la administración de la vacuna antigripal inactivada durante la temporada gripal a todas las mujeres embarazadas durante cualquier momento del embarazo debido al riesgo elevado de complicaciones cardíacas y

respiratorias de la madre^{3, 36, 92, 93}.

Otro beneficio de la inmunización con esta vacuna es que se ha demostrado una disminución de la probabilidad de aborto y de cesárea, así como del riesgo de prematuridad y bajo peso al nacer.

Además, se ha descrito un beneficio indirecto para los recién nacidos, por el paso transplacentario de anticuerpos frente al virus de la gripe, que les confiere inmunidad pasiva durante los primeros días de vida, si la madre se vacuna de gripe durante el embarazo^{94, 95}.

Adicionalmente, se ha estudiado la coadministración de la vacuna antigripal inactivada, junto con la vacuna Tdpa en embarazadas, no encontrándose mayor riesgo de efectos adversos agudos ni en el nacimiento, comparado con la vacunación secuencial de ambas⁹⁶.

El porcentaje de gestantes vacunadas frente al virus de la gripe es actualmente muy bajo en nuestra comunidad, similar a lo reportado por otros autores en distintos países desarrollados^{97, 98}.

La falta de recomendaciones formales, la escasa percepción del riesgo y la preocupación en relación a la seguridad de la vacuna, han sido identificadas como las barreras principales para la inmunización durante el embarazo.

Las estrategias dirigidas a fomentar la vacunación de las madres, podrían ser más efectivas si se sugieren los beneficios para el recién nacido/lactante. Dicha estrategia cobra mayor importancia en aquellos países con altos índices de lactancia materna, ya que se han demostrado mayores títulos de anticuerpos específicos para influenza en la leche materna de aquellas mujeres vacunadas durante el embarazo.

Estudios previos han observado un riesgo mayor de ingresos por influenza, así como por otras infecciones del tracto respiratorio, entre aquellos lactantes alimentados con fórmulas lácteas infantiles y aquellos recién nacidos cuyas madres no se vacunaron de gripe durante el embarazo^{99, 100}. La elevada frecuencia de madres que amamantan a sus hijos en nuestro país, podría tener un efecto importante en reducir la probabilidad de infección por gripe en los lactantes, si la cobertura vacunal por gripe es mejorada.

1.10. JUSTIFICACIÓN

Como se ha podido comprobar, la seroprotección de la mujer embarazada puede cambiar en función del momento en que se vacunó, del país y/o comunidad autónoma donde recibió las vacunas, de su edad, así como de los cambios en las políticas y estrategias vacunales. Muchas enfermedades prevenibles por vacunas pueden tener repercusión en la embarazada o en su recién nacido. Por ello, tener información reciente y actualizada sobre el estado de protección de las mujeres gestantes nos puede ayudar a adecuar el calendario vacunal.

Por lo tanto, la importancia de este estudio se basa en que actualmente existe información limitada respecto a niveles maternos específicos de anticuerpos frente a algunas infecciones prevenibles por vacunación durante el embarazo y que la presencia de bajos niveles maternos de estos anticuerpos en suero, podría resultar en protección sub-óptima y una incrementada vulnerabilidad a la infección materna y perinatal. Los cambios constantes en los calendarios vacunales infantiles, la edad materna, el fenómeno de la inmigración así como la baja cobertura vacunal observada en adultos pueden ser responsables de una baja protección actual de las mujeres gestantes.

El estudio serológico de anticuerpos frente a infecciones prevenibles por vacunación en las mujeres embarazadas, nos permite optimizar el manejo de la exposición a la infección en pacientes que sean identificadas como seronegativas en el embarazo actual y adoptar las medidas adecuadas para prevenir la infección de la madre y el recién nacido ofreciendo estrategias a las mujeres potencialmente susceptibles.

Adicionalmente, si se detectase un volumen importante de mujeres no inmunes, se podría plantear la necesidad de establecer recomendaciones preconcepcionales en mujeres en edad fértil en nuestra Comunidad, como la realización de estudios serológicos previos a la gestación, que permitan adecuar el calendario vacunal, evitando así casos de infecciones durante la gestación, transmisión vertical y favoreciendo la inmunización pasiva de sus hijos mediante la lactancia materna.

CAPÍTULO 2



2.1. HIPÓTESIS

- Una proporción de las mujeres embarazadas residentes en la Comunidad Autónoma de Madrid, podría no poseer niveles protectores de anticuerpos frente a alguna de las enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación y con repercusión en la salud infantil, como sarampión, rubeola, varicela, y tos ferina.
- Respecto a la tos ferina, una parte de las gestantes no tendrá títulos protectores frente a *Bordetella pertussis*, ya que se ha descrito que a pesar de haber recibido las pautas completas de esta vacuna y/o haber padecido esta enfermedad, los anticuerpos específicos perduran poco en el tiempo, hasta ser indetectables.
- Podrían haber diferencias significativas en los niveles de anticuerpos frente a las enfermedades en estudio, al comparar la procedencia geográfica o la edad de las gestantes, lo cual podría estar relacionado con el calendario vacunal aplicado en cada región o país de origen durante la infancia y con el contexto epidemiológico donde la embarazada haya vivido.
- Sería esperable que las embarazadas de profesión sanitaria tengan mayores niveles de anticuerpos frente a alguna de estas enfermedades, en comparación con aquellas embarazadas que no tengan relación laboral con el sistema de salud.
- El porcentaje de vacunación frente a la gripe durante la gestación podría ser bajo.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer los niveles séricos de los anticuerpos específicos frente a ciertas enfermedades infecciosas prevenibles por la vacunación y con repercusión en la salud infantil a incluir en este estudio (sarampión, rubeola, varicela y tos ferina), en embarazadas de la Comunidad Autónoma de Madrid.

2.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar si hay relación estadística entre los títulos de anticuerpos séricos específicos frente a sarampión, rubeola, varicela y tos ferina, con las siguientes variables:
 - Edad materna.
 - Origen y procedencia de la madre.
 - Profesión de la madre.
2. Conocer la seroprevalencia de embarazadas portadoras crónicas del virus de hepatitis B.
3. Conocer el porcentaje de mujeres vacunadas frente a gripe durante la gestación.
4. Estudiar la edad gestacional del recién nacido y el tiempo recibido de lactancia materna, considerados como dos factores importantes en la transferencia pasiva de anticuerpos de la madre a su hijo.

CAPÍTULO 3

DISEÑO, PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

3.1. DISEÑO

Estudio descriptivo y analítico con un diseño prospectivo de casos incidentes.

3.2. POBLACIÓN EN ESTUDIO

3.2.1. Lugar de inclusión de pacientes

- Consulta prenatal y Planta de maternidad del Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
- Consulta prenatal del Centro de Especialidades de Peña Grande. Calle Isla Cerdeña, s/n. 28035 Madrid.

3.2.2. Tiempo

Abril del 2014 a marzo del 2015. (Periodo de inclusión: 12 meses).

3.2.3. Participantes

Fueron incluidas de forma aleatoria en nuestro estudio, las embarazadas que acudieron a la consulta prenatal del Hospital Universitario La Paz o a la consulta prenatal del Centro de Especialidades de Peña Grande, independientemente de su procedencia, siempre que se encontraran en el tercer trimestre de gestación, las cuales dieron su consentimiento informado previo a su participación en el estudio y a las que se realizó una revisión de sus historias médicas para determinar que no poseían los siguientes criterios de exclusión:

- Diagnóstico de Inmunodeficiencia primaria o adquirida.
- Tratamiento inmunosupresor: Definido como la administración de fármacos vía oral o intravenosa que por su mecanismo de acción se clasifican como los que inhiben la activación de las células T (ciclosporina, tacrolimus y sirolimus), los que inhiben la síntesis de DNA y RNA (azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, metrotexate, penicilamina, etc.), los corticosteroides que suprimen la inflamación (Dosis ≥ 20 mg/día por ≥ 14 días), los anticuerpos monoclonales que bloquean algunos factores como interleukinas o factor de necrosis

tumoral (etanercept, basiliximab, rituximab, ustekinumab, daclizumab, adalimumab, infliximab, certolizumab pegol, eculizumab, etc.), los que actúan sobre el factor estimulante de colonias (filgastrim, perfilgastrim, molgramostin, lenogastrim, etc.) y otros productos generados por recombinación genética (alefacept).

- Cualquier otra circunstancia que pudiese interferir con la producción y/o niveles normales de inmunoglobulinas, como por ejemplo: Quimioterapia de inducción o consolidación, radioterapia, neoplasias hematológicas, asplenia e hipoesplenismo, síndrome nefrótico en recaída durante el embarazo, síndrome pierde proteínas, uso de inmunoglobulinas intravenosas y otros hemoderivados, etc.

3.3. METODOLOGÍA

3.3.1. Inclusión de las pacientes

Se realizó una inclusión de forma aleatoria a nivel de la consulta prenatal, ofreciendo el estudio a las dos primeras pacientes de la agenda que acudiesen a control y que no tuviesen criterios de exclusión, dos días fijos de la semana elegidos en forma arbitraria (día lunes y miércoles en la consulta del Hospital La Paz, y martes y jueves en el Centro de Especialidades de Peña Grande). A cada embarazada se le explicó detalladamente en qué consistía el estudio y se le proporcionó una hoja informativa sobre el mismo (*Anexo 3*) y aquellas que dieron su consentimiento previo informado de participar, que no poseían criterios de exclusión, fueron incluidas. A cada paciente se le asignó un código para el estudio, con el que se identificó cada formulario de recogida de datos, así como las muestras a estudio remitidas a microbiología.

Basado en estudios previos se calculó el tamaño muestral mediante la fórmula para variables cualitativas¹⁰¹.

3.3.2. Registro de variables a estudiar

Se rellenó un formulario diseñado específicamente para este estudio (*Anexo 4*) donde fueron registradas las variables maternas consideradas de interés, que se especifican a continuación:

- Características socio-demográficas como origen o procedencia.
- Edad.
- Peso al inicio del embarazo y talla de la madre, para el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC) también conocido como índice de Quetelet (Rango normal establecido del IMC de 18,50 hasta 24,99).
- Profesión materna.
- Gestaciones anteriores e hijos vivos.
- Edad y estado vacunal de los hijos.
- Historia previa de vacunación materna.
- Enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación pasadas por la madre.
- Historia de tos crónica^{102, 103}, fiebre + exantema en el embarazo actual.
- Contacto conocido con enfermos de varicela, sarampión, tos ferina o rubeola durante el embarazo.

3.3.3. Toma de muestra de sangre para serologías

Tras la oportuna autorización a participar en el estudio, coincidiendo con la extracción analítica que precisan las embarazadas en el control habitual de su gestación, durante el 3^{er} trimestre de embarazo se le extrajo a cada gestante 5 mL de sangre periférica por venopunción, recogida en tubos estériles sin anticoagulante. Cada muestra fue identificada con el código numérico único, coincidente con el del formulario de recogida de datos. Las muestras fueron centrifugadas durante 10 minutos a 3000 rpm, el plasma separado del coágulo

en tubo seco, posteriormente el suero pudo ser refrigerado temporalmente en nevera entre 2-8°C durante un máximo de 48 horas, o directamente almacenado en congelador a <70°C en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario La Paz de Madrid, hasta su análisis.

Para el caso de hepatitis B (HBsAg) se realizaron 158 determinaciones y para la inmunoglobulina G (IgG) del virus de la rubeola se realizaron 155, en ambos casos el procesamiento de estas muestras se realizó para todas las pacientes de forma rutinaria, como parte del protocolo de despistaje serológico prenatal. Para la investigación de IgG frente a tos ferina, sarampión y varicela inicialmente se realizaron 81 determinaciones en cada caso. Debido a limitaciones económicas en relación a la adquisición de los kits de ELISA para el procesamiento de las muestras restantes, se decidió solo procesar un segundo kit para medición de IgG anti-PT frente a *Bordetella pertussis*, con la finalidad de ampliar la muestra, ya que los resultados iniciales obtenidos arrojaban una pobre seroprotección frente a tos ferina, con una inmunidad aceptable frente a varicela y sarampión. Es decir, que en total se procesaron 163 muestras para tos ferina y 81 determinaciones para varicela y para sarampión respectivamente.

3.3.4. Recogida de variables postnatales

Las gestantes incluidas en el estudio a las que se extrajo serología en el 3^{er} trimestre, fueron identificadas a su ingreso en planta de maternidad durante el postparto, con una pegatina previamente adherida a la cara frontal del expediente en la consulta de obstetricia, que contenía el nombre del estudio, el código numérico único y el teléfono de contacto de los investigadores para que fuesen notificados al ingreso. En planta de maternidad, se completaron las variables post-natales del cuestionario iniciado previamente en consulta prenatal (*Anexo 5*), que recoge la siguiente información general de cada recién nacido:

- Semanas de gestación.
- Sexo, peso y talla del recién nacido al momento del nacimiento.

Adicionalmente, se preguntó si la madre había recibido alguna vacuna durante el embarazo. Posteriormente, se realizó una encuesta telefónica para conocer el tiempo de lactancia materna que recibió el recién nacido durante los primeros 12 meses de vida.

3.3.5. Procesamiento de muestras

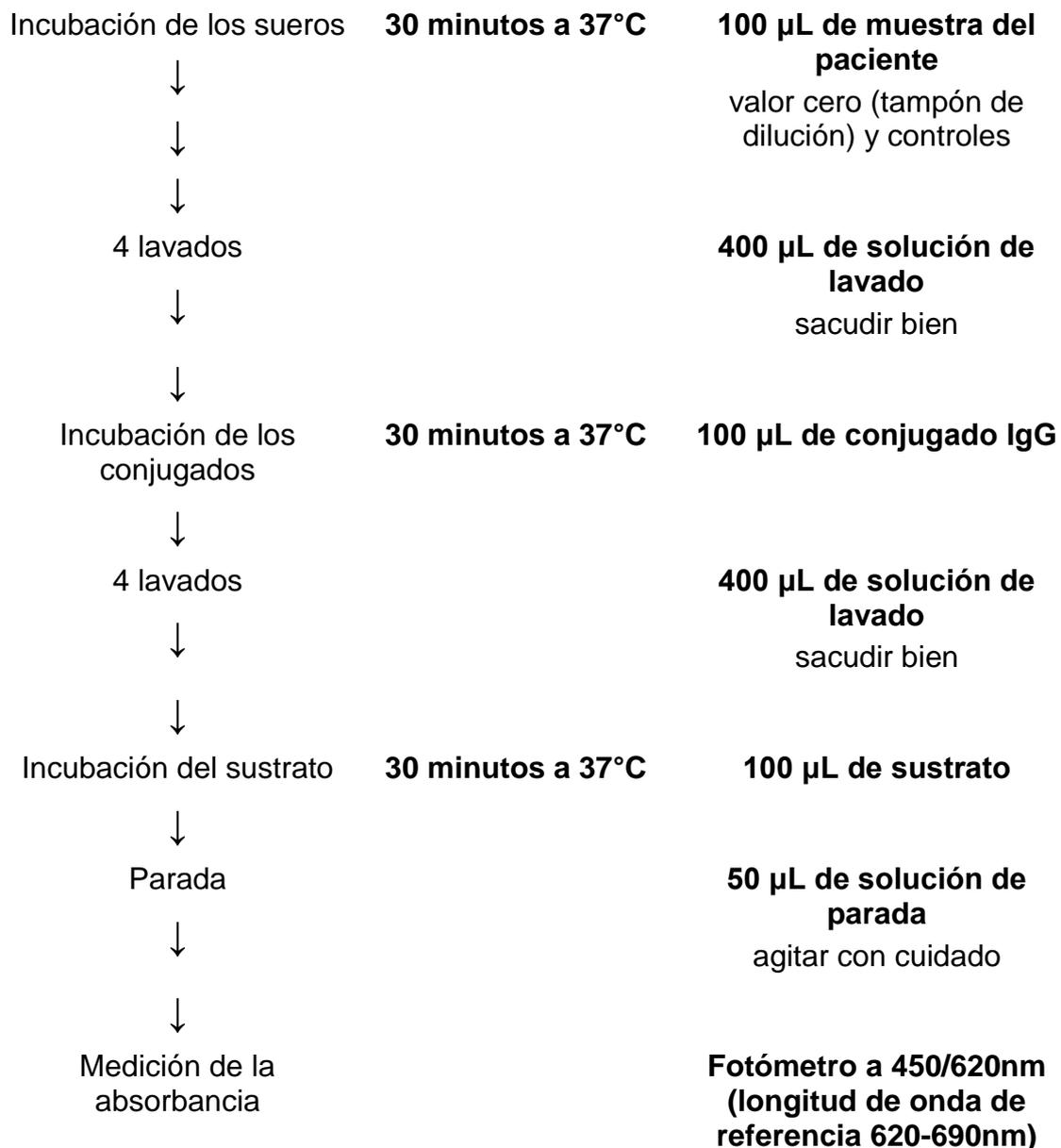
Cuando se habían tomado el total de muestras correspondientes de suero, una vez finalizado el período de inclusión, se procedió al procesamiento de las muestras a través de la prueba de *Enzyme-Linked-Immuno-Assay* (ELISA) estandarizada, con la que se determinaron anticuerpos tipo IgG específicos para sarampión, varicela y tos ferina en el suero de la madre. Se siguieron estrictamente las instrucciones del fabricante. Este método diagnóstico ha sido seleccionado para este estudio por su alta sensibilidad y especificidad, poca cantidad de muestra necesaria, así como su relativo bajo costo¹⁰⁴.

El kit comercial de ensayo IgG contiene 1 placa de microtitulación (96 cavidades individuales separables recubiertas con antígeno liofilizado), tapón de dilución de Buffer salino de fosfato (PBS), tapón de lavado PBS, control negativo para IgG, control del nivel de corte o *cut-off* para IgG y control positivo para IgG, conjugado IgG (anti-humano), solución de substrato de tetrametilbencidina (TMB) y solución de paro de citrato.

Antes de iniciar la prueba de ELISA se sacaron las muestras del congelador y se dejaron descongelar, hasta que alcanzaron la temperatura ambiente (21°C a 25°C). Seguidamente cada muestra de plasma pareada, en dilución serial (1:100), fue incubada en las microplacas de anti IgG específicas de sarampión, varicela o tos ferina destinadas para tal fin, con un lisado antigénico específico (5 µg/mL) para cada caso, durante 30 minutos a 37°C, con cubierta. Luego las microplacas fueron lavadas 4 veces con Buffer salino de fosfato (PBS) que contenía 0,05% de Tween 20, bloqueadas con 100 µL de conjugado para el suero, incubadas nuevamente a 37°C y luego sometidas de nuevo a 4 lavados más, seguido por la adición de 100 uL de solución de substrato cromogen (TMB) con una última incubación con cubierta y en la

obscuridad, durante 30 minutos más a 37°C. El sustrato utilizado fue Tetrametilbenzidina y la reacción fue finalmente detenida después de 15 minutos de incubación al añadir 50 uL de la solución de parada de citrato. Los valores de absorbancia fueron medidos con el fotómetro a 450/620 nm, con longitud de onda de referencia de 620-690 nm. La medición fotométrica fue realizada en la hora siguiente a la aplicación de la solución de paro (*Figura 14*). Las muestras fueron montadas por duplicado y se incluyeron controles apropiados en cada test.

Figura 14: Diagrama de la prueba de ELISA.



3.3.6. Interpretación de resultados

Por el método de ELISA, se consideró como resultados positivos los que se ubicaban sobre el nivel de corte (*cut-off*), según el límite de la casa comercial que se utilizó.

En el caso del procesamiento de las muestras de rubeola, se usó el kit comercial de ELISA de Vircell microbiologist. Para hepatitis B ELISA Enzygnost HBsAg (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Deerfield IL, E.E.U.U), En el caso de sarampión, varicela y tos ferina, la casa comercial fue Genzyme-Virotech.

Se consideró el valor cualitativo de anticuerpos IgG en suero para rubeola (IgG+ = >10 UI/ml), estándar del ensayo ajustado al valor de referencia internacional definido por la OMS¹⁰⁵. Es decir, la presencia y concentración de anticuerpos IgG de rubeola en una muestra, fue determinada por la comparación de la densidad óptica de dicha muestra, con la concentración en unidades internacionales/mililitros (UI/mL) de la calibración de la curva estándar.

Igualmente, en relación con el antígeno de superficie para hepatitis B, para calcular el *cut-off* se usó la media de los valores válidos de absorbancia del suero negativo de control de HBsAg. Y se agregó un valor de 0,050. Las muestras con valores de absorbancia inferiores a este valor se consideraron que no contenían HBsAg, de acuerdo al límite de sensibilidad de la técnica. Las muestras con valores de absorbancia superiores o iguales al valor de la línea de corte se consideraron inicialmente reactivas y se repitieron. Un segundo resultado con valores de absorbancia superior o igual a la línea de corte, se verificó con otra técnica confirmatoria.

De forma similar, para la interpretación de IgG sarampión y varicela, se realizó el cálculo del valor Virotech tomando en cuenta los valores medios de las densidades ópticas.

La absorbancia correspondiente al valor cero (450/620 nm) se restó a todos los valores de absorbancia. Se consideraron títulos protectores frente a sarampión y a varicela valores de >11,0 unidades virotech (VE).

De este mismo modo, se calcularon los valores para anticuerpos frente a *Bordetella pertussis* IgG-PT y se consideraron niveles de anticuerpos positivos frente a tos ferina de más de 45 FDA UI/ml (11-18 VE) y anticuerpos anti-PT potencialmente protectores por encima de 125 UI/mL (>18 VE) ¹⁰⁶.

3.3.7. Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico, se creó una base de datos electrónica, que incluía todas las variables descritas a estudiar, salvaguardando en todo momento la confidencialidad de las pacientes. Posteriormente, se procedió a realizar un estudio estadístico descriptivo y analítico de los resultados obtenidos, utilizando el paquete estadístico estandarizado SPSS IBM (SPSS Inc. Chicago, IL, E.E.U.U. Versión 23.0.0 para Macintosh). Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Para la descripción de las variables continuas se utilizó la media, la desviación típica, la mediana, el mínimo y el máximo, incluyendo el número total de valores válidos. En la comparación de subgrupos de casos, se utilizó para las variables cuantitativas pruebas paramétricas (Correlación de Pearson) y para las variables cualitativas, se realizó la prueba de Chi-cuadrado, Fisher y la Correlación de Spearman. Se han comparado los subgrupos mediante el cálculo de odds ratio (OR), con un valor de p estadísticamente significativo menor a 0.05 ($p < 0.05$) y un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Todos los procedimientos metodológicos de este estudio fueron realizados siguiendo las “PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS” preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS): Ginebra 2002; previa aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital La Paz (Anexo 6), en concordancia con los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, y sus revisiones posteriores.

3.3.8. Método de búsqueda para la identificación de la bibliografía

Antes de realizar el análisis y discusión de los resultados obtenidos, se practicó una búsqueda bibliográfica sistemática de artículos publicados hasta el momento, referentes a los títulos séricos de anticuerpos en gestantes, frente a las enfermedades prevenibles por vacunación que se estudian, en bases de datos MEDLINE vía PubMed (U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health). Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: Antibodies AND Pregnancy AND (Preventable diseases by immunization), revisándose un total de 120 publicaciones.

3.4. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Para llevar a cabo este estudio, fueron necesarios recursos humanos, materiales y financieros:

- Recursos humanos: En el estudio participaron tres Servicios del Hospital La Paz: Servicio de Pediatría Hospitalaria y Enfermedades Infecciosas, Servicio de Ginecología y Obstetricia, y Servicio de Microbiología. Adicionalmente, también participó el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Centro de Especialidades de Peña Grande. La Dra. María de la Calle del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital La Paz y el Dr. Arturo Nogueras, Obstetra del Centro de Especialidades de Peña Grande, colaboraron en el área de consulta prenatal, para la selección de los casos a incluir en esta investigación. La Dra. Margarita Rojas Inastrillas realizó el reclutamiento de las gestantes previo consentimiento informado, el personal de laboratorio del Hospital La Paz asumió la toma de muestras de sangre, así como su almacenamiento. Posteriormente, las muestras fueron procesadas en el Servicio de Microbiología del Hospital La Paz, por las residentes Dra. Verónica García Gil y Dra. Paloma Troyano Hernáez, bajo la supervisión de la Dra. Dolores Montero Vega, adjunta del Servicio de Microbiología.

- Recursos materiales: Se utilizó el material del laboratorio disponible en el Servicio de Microbiología que fue necesario para almacenar y procesar las muestras obtenidas.
- Recursos financieros: La doctoranda aportó los recursos financieros para la compra de los Kits de ELISA, para la determinación de anticuerpos específicos frente al virus de sarampión, el virus de la varicela y para *Bordetella pertussis*.

El cronograma de trabajo está especificado en el Anexo 7 de este proyecto.

CAPÍTULO 4



4.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA:

4.1.1 Datos generales:

Se recogieron los datos epidemiológicos de 163 gestantes, sobre un total de 187 seleccionadas. Solo hubo 3 casos de negativa a participar en el estudio y tuvimos 21 casos de pérdidas por dejar de ser atendidas en la consulta de Obstetricia del Hospital y continuar su atención en otro Centro.

Figura 15: Gestantes seleccionadas e incluidas en el estudio



Se seleccionaron para el análisis final 163 gestantes, de las cuales se obtuvo 163 muestras para la determinación de serología para *Bordetella pertussis*, 158 para hepatitis B, 155 para rubeola, 81 para sarampión y 81 para varicela.

4.1.1.1. Edad

Se obtuvo información de la edad en 158 de las 163 embarazadas. La edad media de las embarazadas fue de $34,27 \pm 4,39$ años (rango de 19 a 45 años), siendo el periodo de edad más frecuente el de 30-34 años (40,51%) (Tabla 2).

Tabla 2: Edad de las embarazadas por períodos etarios

Rango de edad	N	%
19-24 años	1	0,63
25-29 años	17	10,76
30-34 años	64	40,51
35-39 años	55	34,81
40-45 años	21	13,29
Total	158	100,00

4.1.1.2. Índice de masa corporal

De 163 pacientes, 161 aportaron información de estatura y peso al inicio del embarazo con lo que se calculó el IMC, obteniéndose rangos y una media de $23,04 \pm 4,13$ (mediana 21,8 y Rango Min 16,9 Max 40,7). Un 65,8% de las gestantes (106/161), tenía un IMC dentro de lo normal, el 8,1% (13/161) un índice menor a 18,5 y un 26,1% (42/161) un IMC igual o superior a 25.

4.1.1.3. Profesión

Se preguntó la profesión de las gestantes, encontrando que 33/159 (20,75%) pertenecían a alguna profesión sanitaria. Cuatro embarazadas no respondieron a esta variable.

4.1.1.4. Procedencia y lugar de vacunación durante la infancia

Al estudiar la procedencia, encontramos a 126 mujeres españolas (77,3%), de las cuales 91/163 (55,83%) eran originarias de Madrid y 35/163 (21,47%) habían nacido en otras comunidades autónomas. De un total de 37 gestantes inmigrantes (22,7%), 24/163 (14,72%) eran latinoamericanas, 9/163 (5,52%) procedían de otros países de Europa, 2/163 (1,23%) eran africanas y 2/163 (1,23%) eran asiáticas (*Figura 16 y Tabla 3*).

Figura 16: Frecuencia de las embarazadas según procedencia geográfica

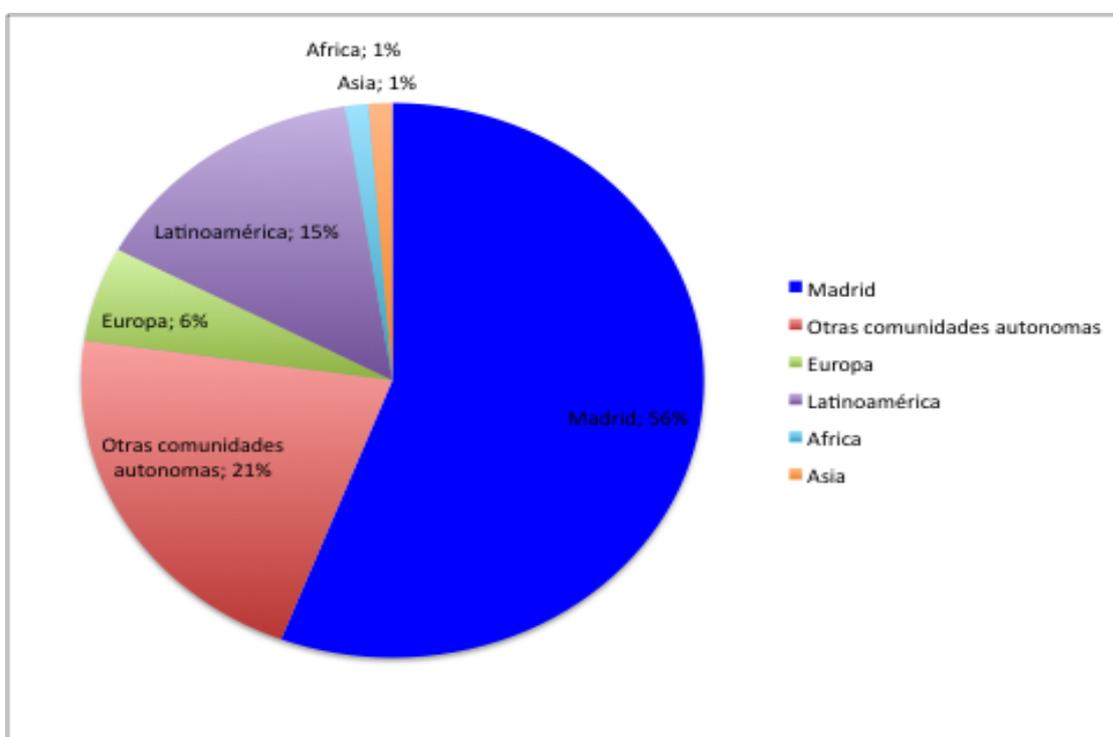
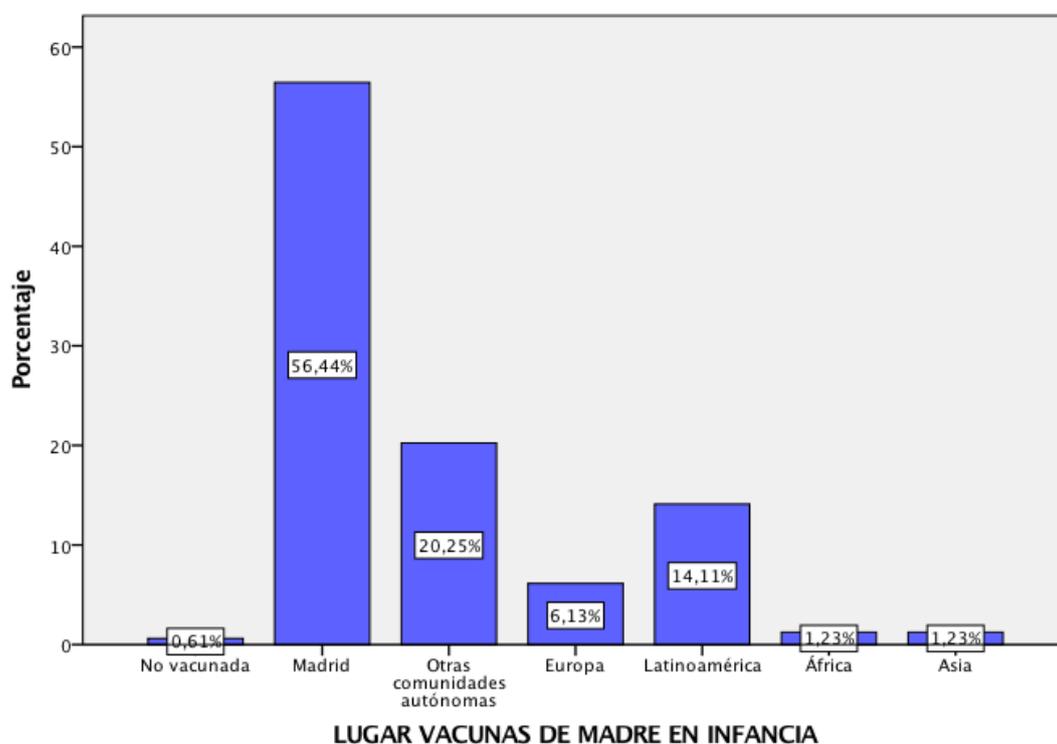


Tabla 3: Procedencia geográfica de las embarazadas

Área geográfica	Región específica	N	%
España: Madrid	Madrid	91	55,83
Otras comunidades autónomas de España	Castilla y León	9	5,52
	Andalucía	8	4,91
	Murcia	3	1,84
	Galicia	3	1,84
	País Vasco	3	1,84
	Aragón	2	1,23
	Castilla La Mancha	2	1,23
	Extremadura	2	1,23
	Islas Canarias	1	0,61
	Asturias	1	0,61
	Cantabria	1	0,61
Otros países de Europa	Rumania	4	2,46
	Bulgaria	2	1,23
	Suecia	1	0,61
	Reino Unido	1	0,61
	Georgia	1	0,61
Latinoamérica	Perú	6	3,68
	Ecuador	5	3,07
	Chile	3	1,84
	Paraguay	2	1,23
	Argentina	2	1,23
	Colombia	2	1,23
	Bolivia	1	0,61
	Honduras	1	0,61
	Nicaragua	1	0,61
	Cuba	1	0,61
África	Marruecos	2	1,23
Asia	China	2	1,23
Total		163	100,00

En relación al lugar donde fueron vacunadas las embarazadas durante su infancia, de 163 gestantes, solo una (0,61%) no recibió ninguna vacuna. Cuatro gestantes españolas (2,45%) se vacunaron en una comunidad autónoma distinta a la del nacimiento y las demás mujeres se habían vacunado en su lugar de origen durante la niñez (*Figura 17*).

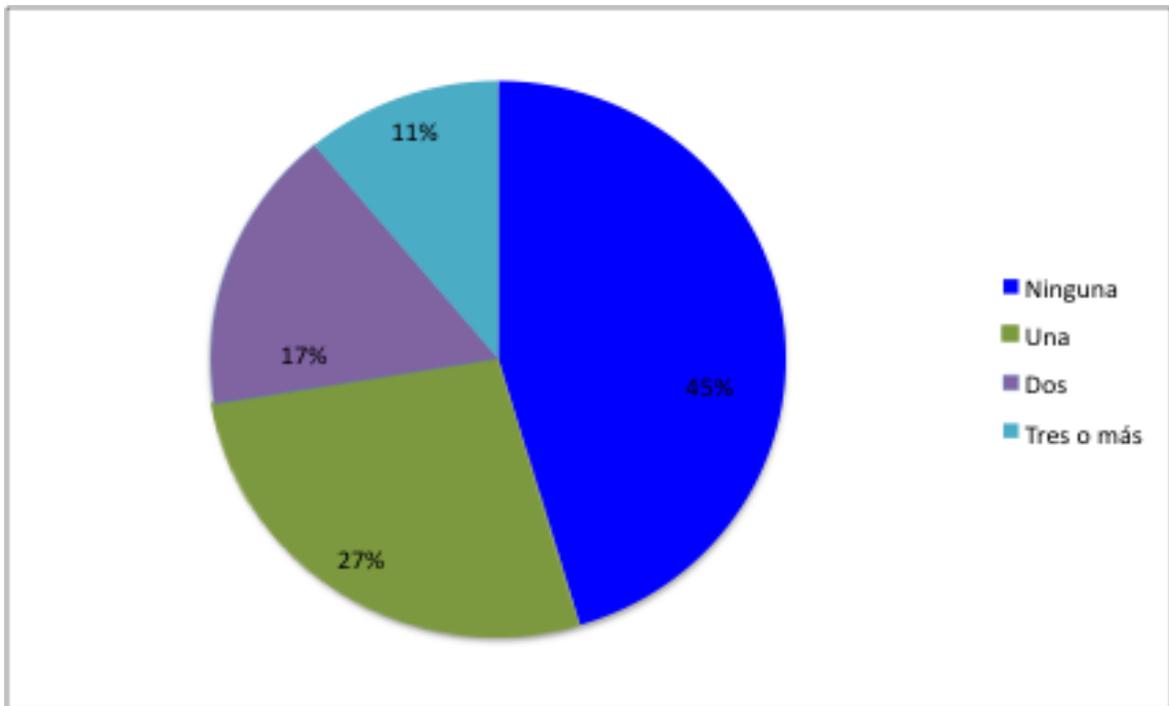
Figura 17: Lugar de vacunación de las gestantes durante la infancia.



4.1.1.5. Embarazos e hijos previos

En cuanto a la paridad, del total de 163 embarazadas, 74 mujeres (45,40%) eran primigestas y 89 gestantes (54,60%) habían tenido embarazos previos, de las cuales 44 (26,99%) tenían una gestación anterior, 27 (16,57%) dos, y 18 (11,04%) habían tenido 3 o más embarazos previos (*Figura 18*).

Figura 18: Número de gestaciones previas de las embarazadas



De las 89 gestantes con embarazos previos, 20 embarazadas (22,47%) habían tenido un aborto previo, 48 gestantes (53,93%) tenían un hijo, 16 (17,98%) tenían dos hijos y 5 (5,62%) tenían tres o más hijos. Al investigar las edades de estos niños encontramos 36 embarazadas (53,73%) que tenían hijos menores de 2 años, 19 gestantes (28,36%) con niños de 3-5 años de edad y 12 madres (17,91%) con hijos mayores de 6 años. En dos casos no obtuvimos información de las edades de los hijos (*Figura 19 y Tabla 4*).

Figura 19: Rangos de edad de los hijos de embarazos previos

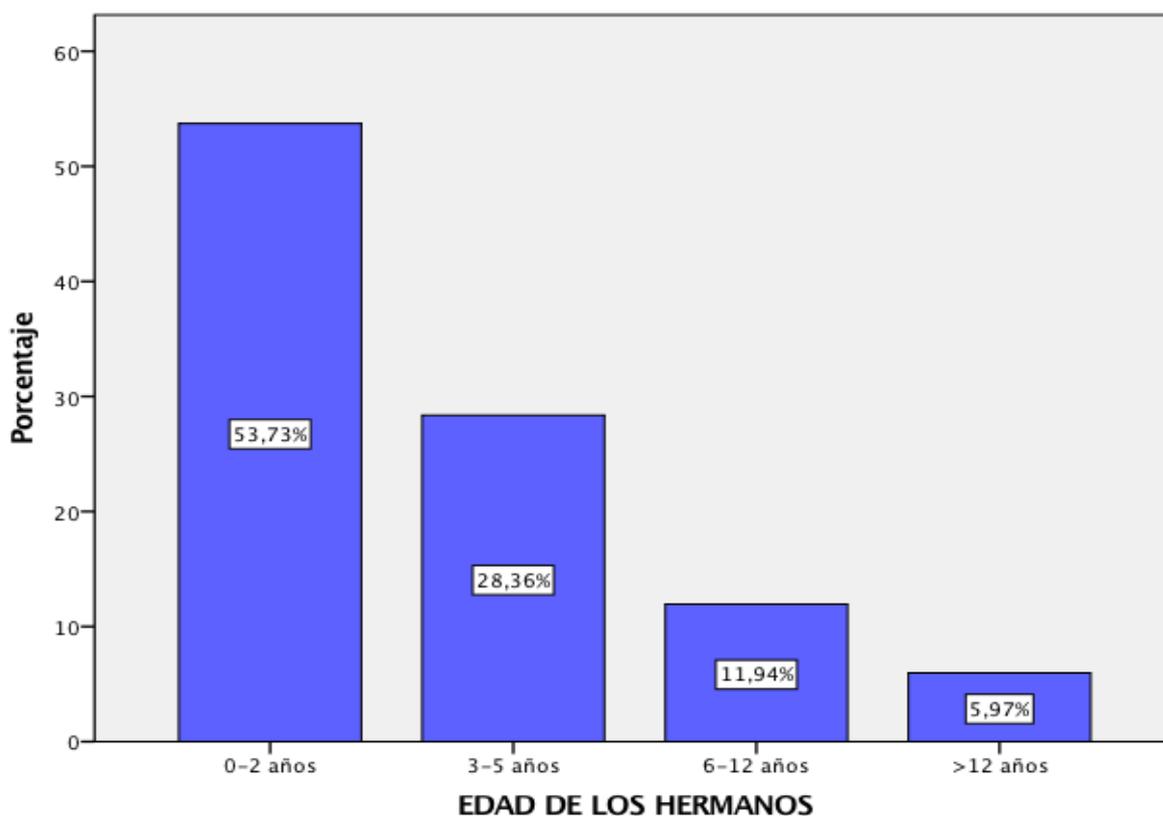


Tabla 4: Rango de edad de hijos previos

Rango de edad	N	%
0-2 años	36	53,73
3-5 años	19	28,36
6-12 años	8	11,94
>12 años	4	5,97
Total	67	100,00

4.1.2 Antecedente de haber padecido enfermedades exantemáticas y/o tos ferina en el pasado:

Al preguntar a las gestantes si habían padecido varicela, 112/163 de ellas (68,7%) respondieron afirmativamente, 48/163 mujeres (29,4%) recordaban haber pasado sarampión, 26/163 (15,95%) recordaban haber pasado rubeola y 8/163 madres (4,9%) recordaban haber padecido tos ferina.

4.1.3 Sintomatología durante el embarazo:

El 97,5% de las embarazadas (158/162) negó haber tenido tos de más de 3 semanas durante la gestación. Por otro lado, cuatro (2,5%) afirmaron haber tenido tos crónica durante el embarazo. Una gestante no respondió a esta pregunta.

Además, se preguntó si alguna madre había tenido erupción febril durante la gestación, pero ninguna de las embarazadas afirmó haber presentado esta clínica.

4.1.4 Datos del parto:

4.1.4.1 Edad gestacional

Se obtuvo la edad gestacional de 160 embarazadas. La edad gestacional media fue de 40 semanas (rango 32-42 semanas) y 27/160 (16,88%) nacieron antes de las 37 semanas de gestación (*Tablas 5,6 y Figura 20*).

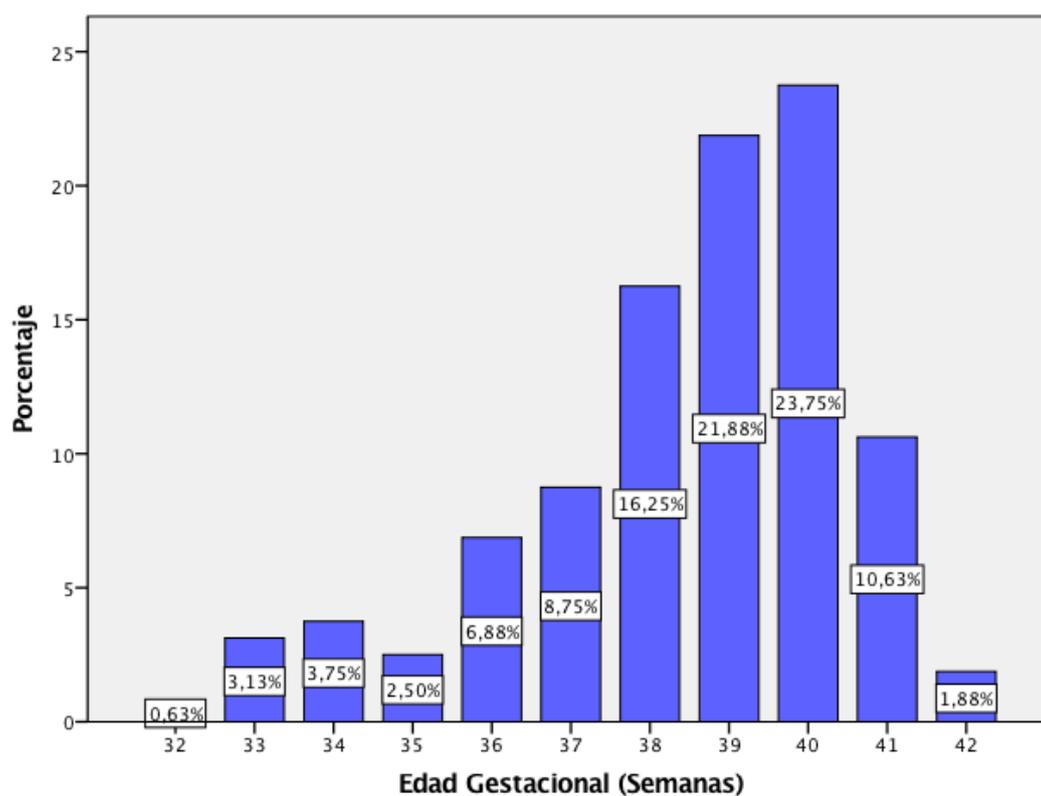
Tabla 5: Edad gestacional de las embarazadas

Edad gestacional	N	%
32	1	0,63
33	5	3,13
34	6	3,75
35	4	2,50
36	11	6,87
37	14	8,75
38	26	16,25
39	35	21,87
40	38	23,75
41	17	10,63
42	3	1,87
Total	160	100,00

Tabla 6: Edad gestacional (Prematuros/A término)

Edad gestacional	N	%
<37 semanas	27	16,88
>37 semanas	133	83,12
Total	160	100,00

Figura 20: Edad gestacional de las madres



4.1.4.2. Tipo de parto:

El tipo de parto más frecuente fue eutócico 106/163 (65,03%) (Tabla 7).

Tabla 7: Tipo de parto

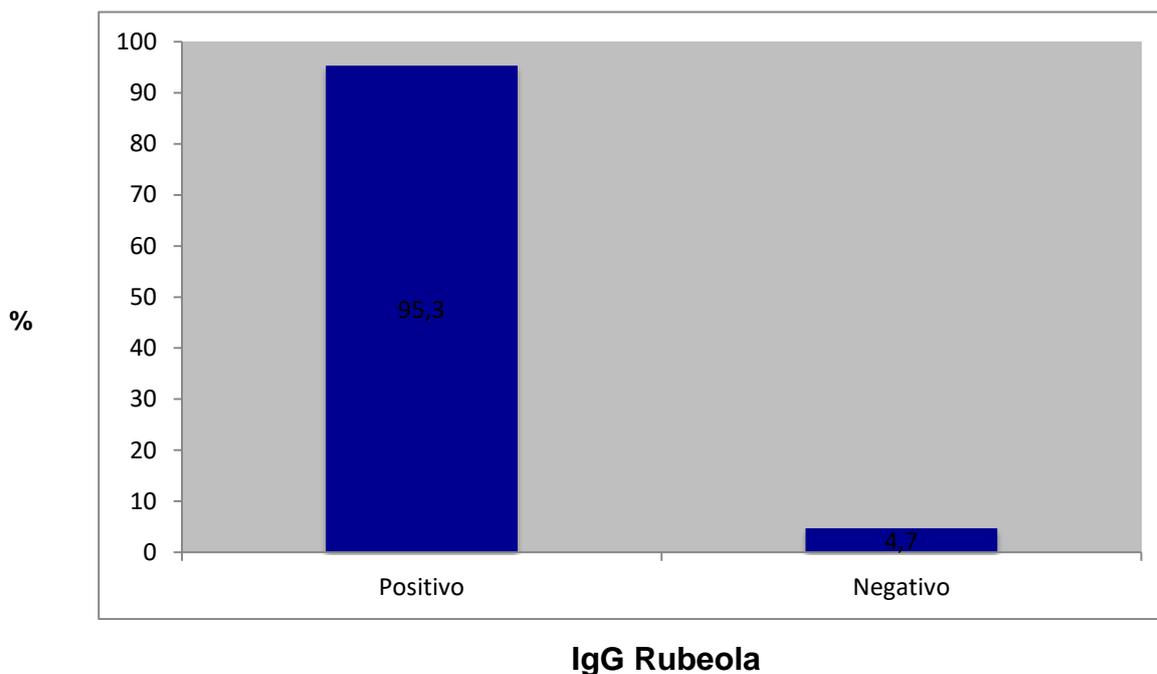
Tipo de parto	N	%
Aborto	3	1,84
Eutócico	106	65,03
Instrumental	11	6,75
Cesárea	43	26,38
Total	163	100,00

4.2 RESULTADOS SEROLÓGICOS:

4.2.1 Rubeola:

Se determinó anticuerpos frente a rubeola en 155 pacientes, obteniendo resultados en 150. De las 150 mujeres en las que se obtuvo resultado, 143 mujeres presentaron serología positiva (95,3%). Identificamos 7 mujeres seronegativas a rubeola (4,7%) (*Figura 21*), de las cuales 5 eran primigestas y 2 multíparas. Solo 23 mujeres (18,4%) recordaban haber pasado rubeola, de un total de 125 seropositivas que respondieron, sin significación estadística entre estas 2 variables ($p=0,354$).

Figura 21: Resultados de IgG frente a rubeola en las gestantes



Al comparar los grupos de edades con los resultados de anticuerpos IgG frente a rubeola, el mayor número de seronegativas 4/150 se ubicó en el rango de 30-34 años, pero no hubo una relación estadística significativa al respecto ($p=0,771$) (*Tabla 8*).

Tabla 8: Resultados de IgG frente a rubeola según períodos etarios

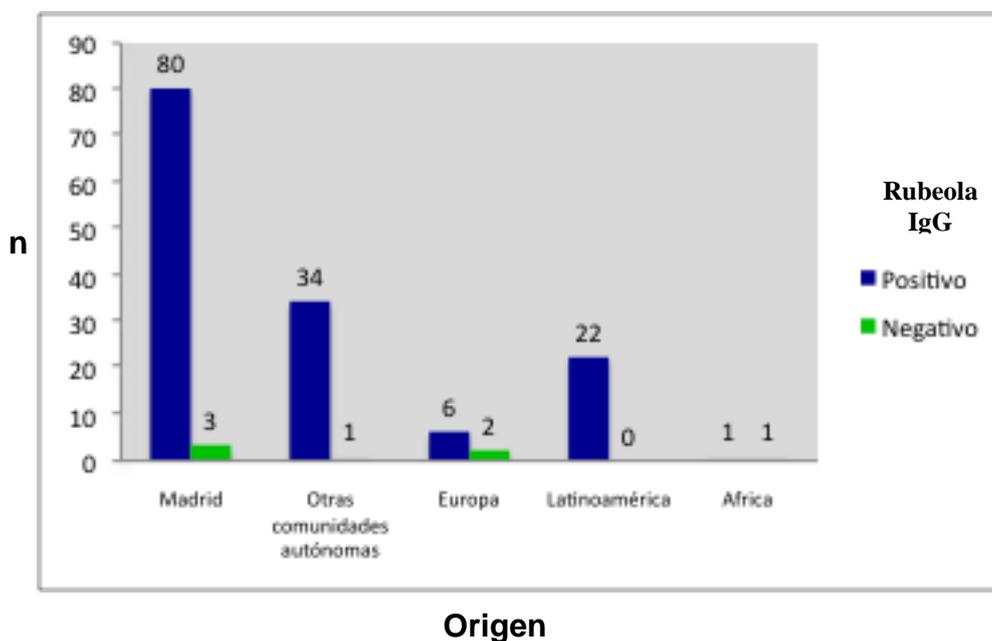
Rango de edad	IgG rubeola		Total N (%)
	Positivo N (%)	Negativo N (%)	
19-24 años	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (0,67)
25-29 años	14 (93,33)	1 (6,67)	15 (10,0)
30-34 años	59 (93,65)	4 (6,35)	63 (42,0)
35-39 años	48 (96,0)	2 (4,0)	50 (33,33)
40-45 años	21 (100,0)	0 (0,0)	21 (14,0)
Total	143 (95,3)	7 (4,7)	150 (100,0)

En relación con la procedencia geográfica, la prevalencia más baja de inmunidad frente a rubeola, se encontró en las mujeres procedentes de países de Europa del este (Georgia y Rumanía) y de África (Marruecos), respectivamente. Las mujeres españolas presentaron porcentajes de seroprotección superiores al 95% (*Tabla 9 y Figura 22*).

Tabla 9: Resultados de IgG frente a rubeola según procedencia de gestantes

Procedencia	IgG rubeola		Total N (%)
	Positivo N (%)	Negativo N (%)	
Madrid	80 (96,4)	3 (3,6)	83 (55,33)
Otras comunidades autónomas de España	34 (97,14)	1 (2,86)	35 (23,34)
Otros países de Europa	6 (75,0)	2 (25,0)	8 (5,33)
Latinoamérica	22 (100,0)	0 (0,0)	22 (14,67)
África	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (1,33)
Total	143 (95,34)	7 (4,66)	150 (100,0)

Figura 22: Número de embarazadas con IgG positiva/negativa frente a rubeola según procedencia de las gestantes



Se realizó una comparación entre la presencia de anticuerpos IgG frente a rubeola y la profesión de la embarazada. El total de las gestantes sanitarias eran inmunes a la rubeola (100%), frente a las gestantes no sanitarias (94,2%). Sin embargo, esta diferencia no reveló una relación estadísticamente significativa entre estas dos variables ($p= 0,209$) (*Tabla 10*).

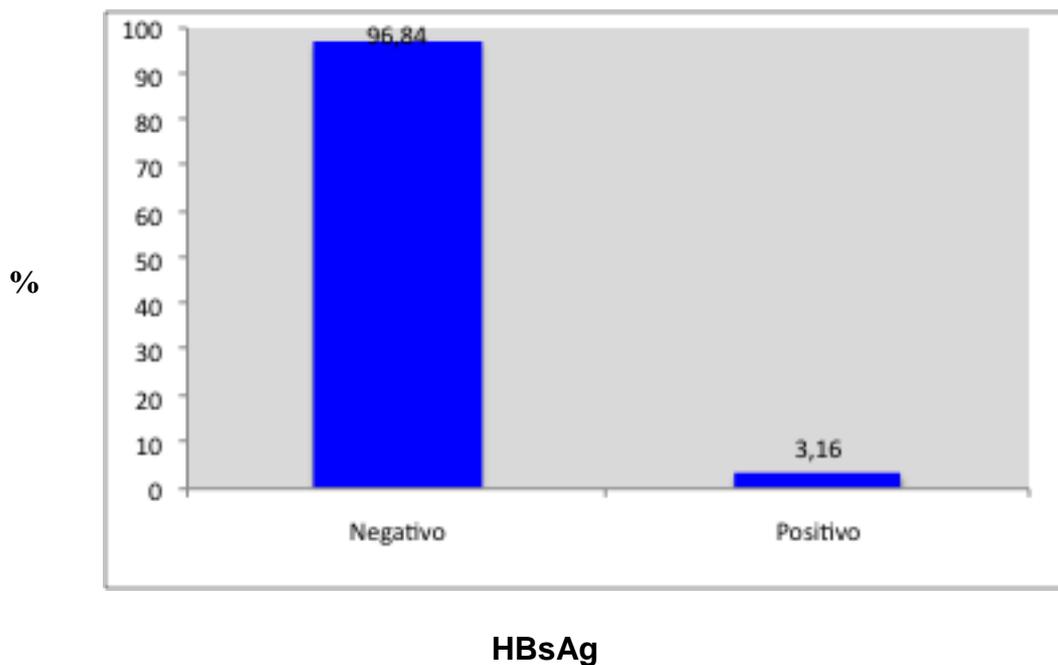
Tabla 10: Resultados de IgG frente a rubeola según profesión sanitaria

Gestante con profesión sanitaria	IgG rubeola		Total N (%)
	Positivo N (%)	Negativo N (%)	
No	114 (94,2)	7 (5,8)	121 (80,7)
Si	29 (100,0)	0 (0,0)	29 (19,3)
Total	143 (95,3)	7 (4,7)	150 (100,0)

4.2.2 Hepatitis B:

Se detectó HBsAg en 5 de las 158 gestantes (3,16%), de las cuales 3 eran portadoras de hepatitis B previamente conocidas (*Figura 23*).

Figura 23: Resultados cualitativos de HBsAg en las embarazadas



En la distribución por edades de la población en estudio, los casos seropositivos se ubicaron entre 25 y 36 años, con una mayor frecuencia en mujeres de 30 a 36 años (80%).

El mayor porcentaje de pacientes portadoras de HB se encontró en el rango de edad de 25-29 años, seguido por el rango de 35-39 y el de 30-34 años. No obstante, no hubo significación estadística ($p=0,841$) al comparar las edades de las embarazadas, con los resultados de HBsAg (*Tabla 11*).

Tabla 11: Resultados de HBsAg según períodos etarios de las gestantes

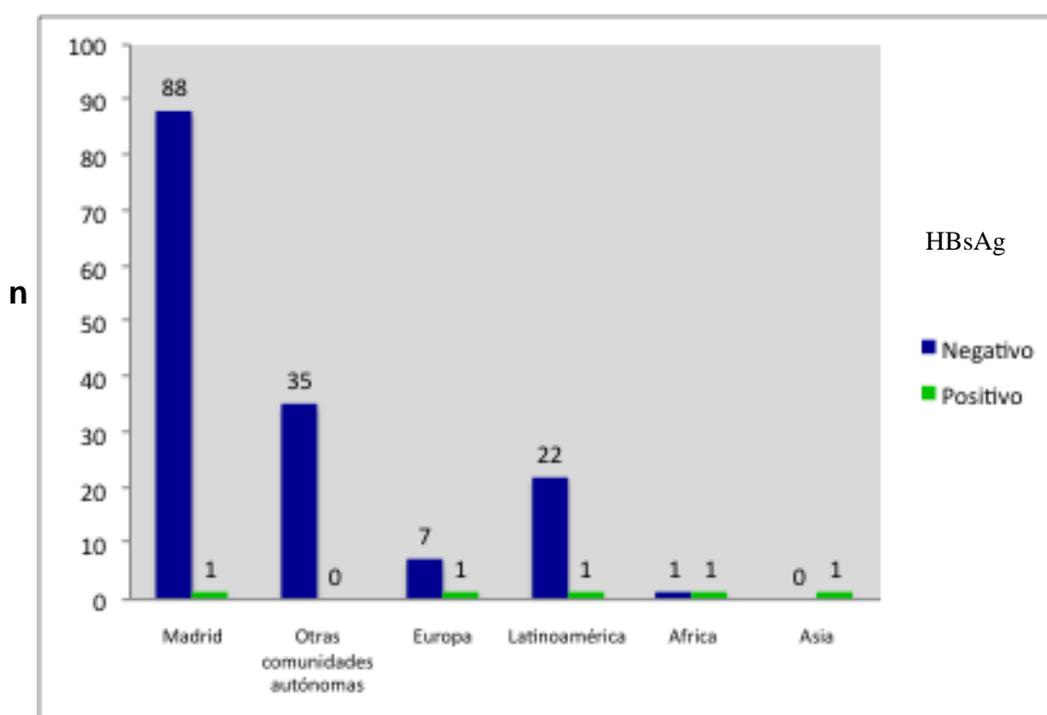
Rango de edad	HBsAg		Total N (%)
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	
19-24 años	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
25-29 años	16 (93,3)	1 (6,7)	17 (9,8)
30-34 años	62 (96,9)	2 (3,1)	64 (42,5)
35-39 años	53 (96,0)	2 (4,0)	55 (32,7)
40-45 años	21 (100,0)	0 (0,0)	21 (13,7)
Total	153 (96,8)	5 (3,2)	158 (100,0)

De las 5 portadoras de hepatitis B, cuatro eran extranjeras y una española. Los casos identificados con HBsAg+ en inmigrantes correspondieron a mujeres procedentes de Asia, Latinoamérica, África y Este de Europa (*Tabla 12 y Figura 24*).

Tabla 12: Resultados de HBsAg según procedencia de las gestantes

Procedencia	HbsAg		Total N (%)
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	
Madrid	88 (98,8)	1 (1,2)	89 (56,3)
Otras comunidades autónomas	35 (100,0)	0 (0,0)	35 (22,1)
Otros países de Europa	7 (87,5)	1 (12,5)	8 (5,1)
Latinoamérica	22 (95,7)	1 (4,3)	23 (14,6)
África	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (1,3)
Asia	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (0,6)
Total	153 (96,8)	5 (3,2)	158 (100,0)

Figura 24: Número de embarazadas con HBsAg positivo/negativo, según procedencia de gestantes



Al estudiar la profesión de las embarazadas en relación con su estatus serológico frente a hepatitis B, no se encontró ninguna gestante sanitaria con HBsAg+, a diferencia de las mujeres de otras profesiones distintas a las sanitarias, en las que hubo un 3,97% de portadoras de HB. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,575$) (Tabla 13).

Tabla 13: Resultados de HBsAg según profesión sanitaria.

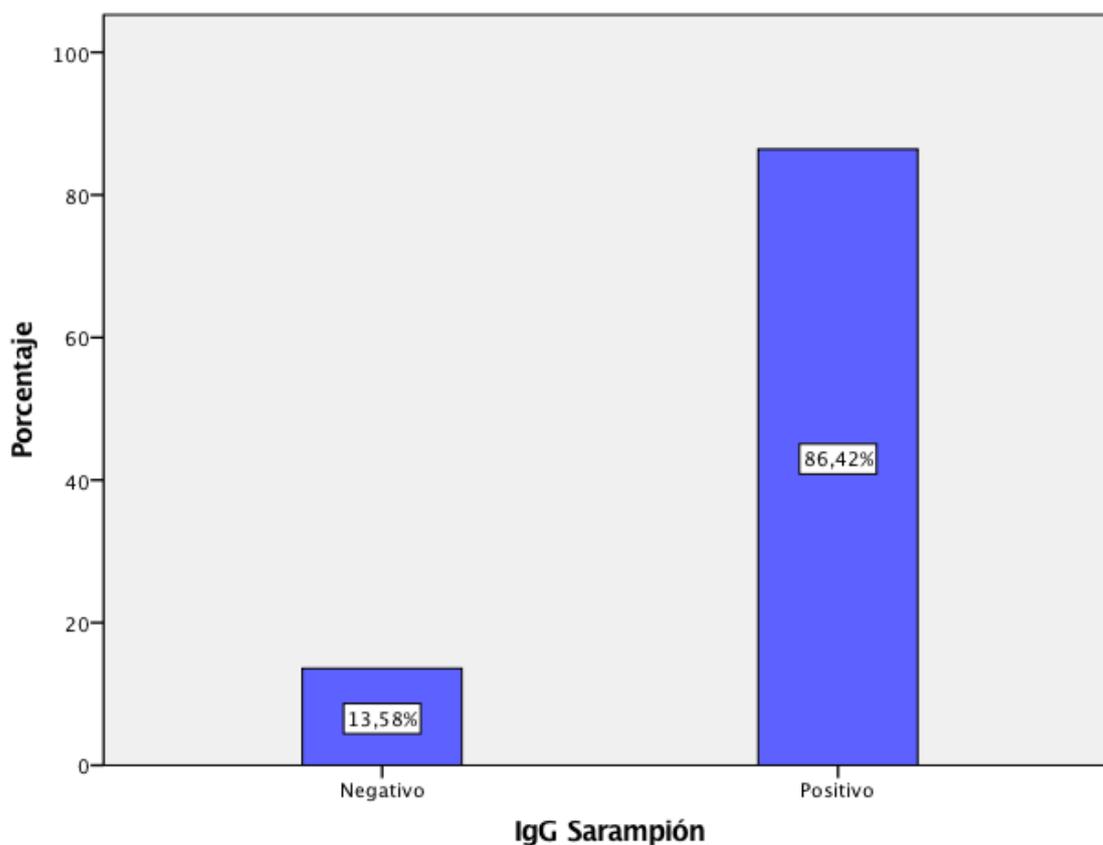
Gestante sanitaria	HBsAg		Total N (%)
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	
No	121 (96,03)	5 (3,97)	126 (79,75)
Si	32 (100,0)	0 (0,0)	32 (20,25)
Total	153 (96,84)	5 (3,16)	158 (100,0)

4.2.3 Sarampión:

La determinación de anticuerpos IgG frente a sarampión se realizó en el 49% de las gestantes (81/163), siendo positivos en 70/81 (86,42%) de ellas (Figura 25).

Sesenta y cuatro de las 70 mujeres que tenían anticuerpos de memoria frente a sarampión, respondieron a la pregunta de si recordaban haber pasado sarampión. Un 32,8% de ellas (21 mujeres) recordaban haber padecido esta enfermedad, sin significación estadística entre estas 2 variables ($p=1,000$).

Figura 25: Resultados de IgG frente a sarampión en las gestantes

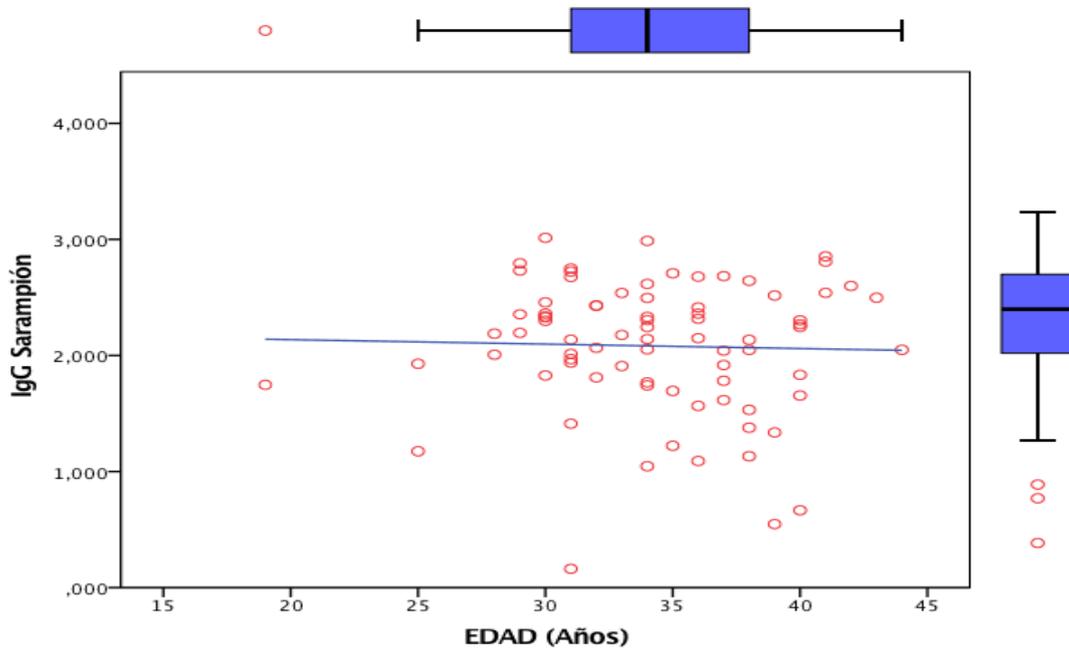


Se obtuvo información sobre la edad en 79 de las 81 mujeres con serología frente a sarampión. Al comparar las edades de las embarazadas con los valores de IgG frente a sarampión, la mayor frecuencia de gestantes seronegativas se ubicó en el rango de 35-39 años, pero no se encontraron diferencias significativas entre ambas variables ($p=0,451$; Correlación de Pearson $p=0,788$) (Tabla 14 y Figura 26).

Tabla 14: Resultados de IgG frente a sarampión según períodos etarios

Rango de edad de la gestante	IgG sarampión		Total N (%)
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	
19-24 años	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (1,3)
25-29 años	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (10,1)
30-34 años	3 (8,8)	31 (91,2)	34 (43,0)
35-39 años	6 (25,0)	18 (75,0)	24 (30,4)
40-45 años	1 (8,3)	11 (91,7)	12 (15,2)
Total	11 (13,9)	68 (86,1)	79 (100,0)

Figura 26: Correlación entre edades de las gestantes y niveles de IgG frente a sarampión

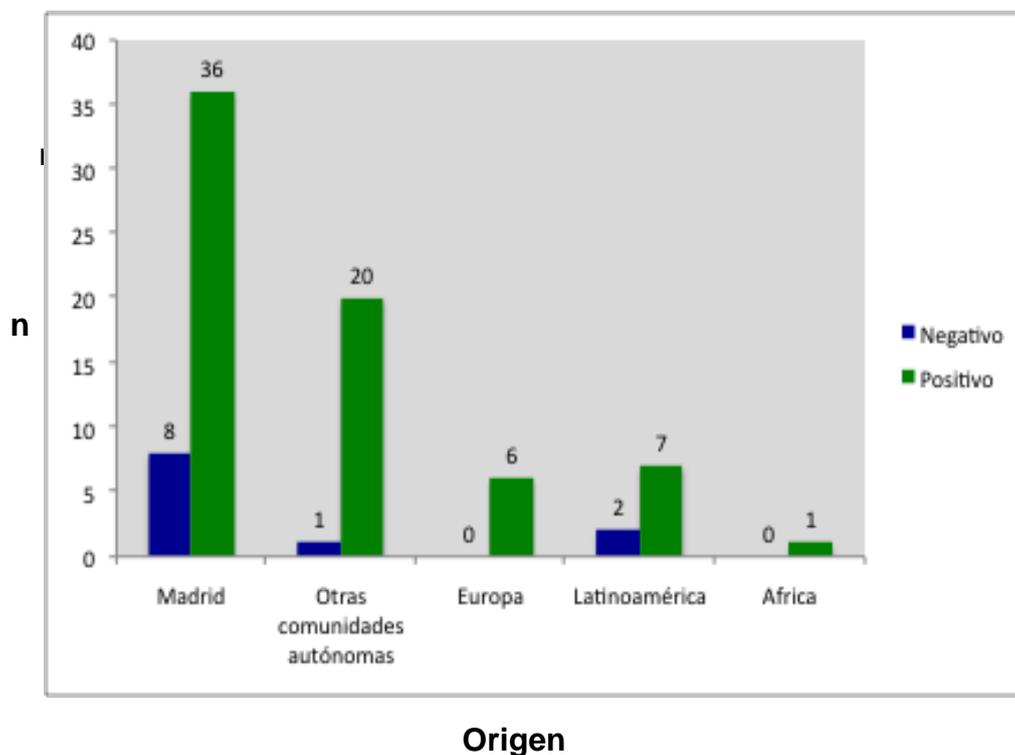


Cuando se estudió el origen de las embarazadas y su inmunidad frente a sarampión, se encontró que 9 gestantes españolas y 2 latinoamericanas no eran inmunes frente al virus del sarampión, no encontrándose significación estadística al comparar los subgrupos según procedencia ($p= 0,423$) (*Tabla 15 y Figura 27*).

Tabla 15: Resultados de IgG frente a sarampión según procedencia

Procedencia	IgG sarampión		Total N (%)
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	
Madrid	8 (18,2)	36 (81,8)	44 (54,0)
Otras comunidades autónomas de España	1 (4,8)	20 (95,2)	21 (25,7)
Otros países de Europa	0 (0,0)	6 (100,0)	6 (8,1)
Latinoamérica	2 (22,2)	7 (77,8)	9 (10,8)
África	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (1,4)
Total	11 (13,6)	70 (86,4)	81 (100,0)

Figura 27: Número de embarazadas con IgG positiva/negativa frente a sarampión según procedencia de gestantes



En cuanto a la profesión y serología de sarampión, sólo hubo un caso de una gestante sanitaria no inmune, correspondiente a una embarazada inmigrante de 40 años, lo cual representa el 9,1 % del total de gestantes no inmunes a sarampión. No se encontró significación estadística entre estas dos variables ($p=0,675$) (Tabla 16).

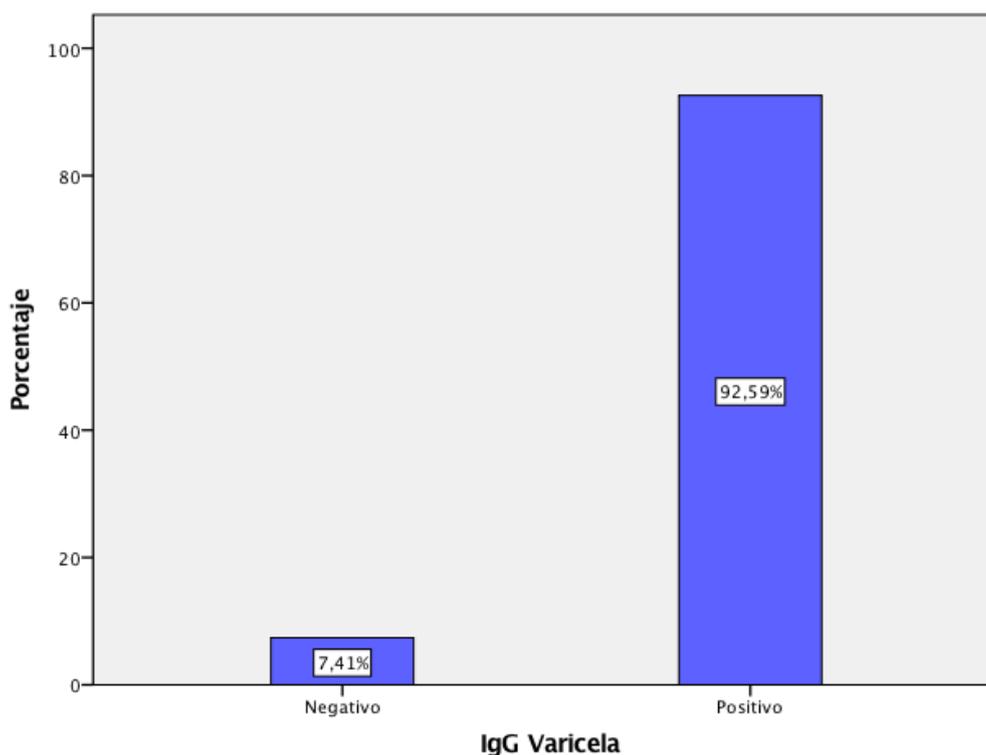
Tabla 16: Resultados de IgG frente a sarampión según profesión sanitaria

Gestante de profesión sanitaria	IgG sarampión		Total N (%)
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	
No	10 (15,6)	54 (84,4)	64 (79,0)
Si	1 (5,9)	16 (94,1)	17 (21,0)
Total	11 (13,6)	70 (86,4)	81 (100,0)

4.2.4 Varicela:

Se realizó serología IgG frente a varicela en 81 gestantes, siendo 75/81 positivas (92,59%) (Figura 28). De las 75 mujeres con inmunidad a varicela, 64 respondieron a la pregunta de si recordaban haber padecido varicela y 48 de ellas (75%) afirmó haber pasado esta enfermedad ($p=0,013$).

Figura 28: Resultados de IgG frente a varicela en las gestantes.

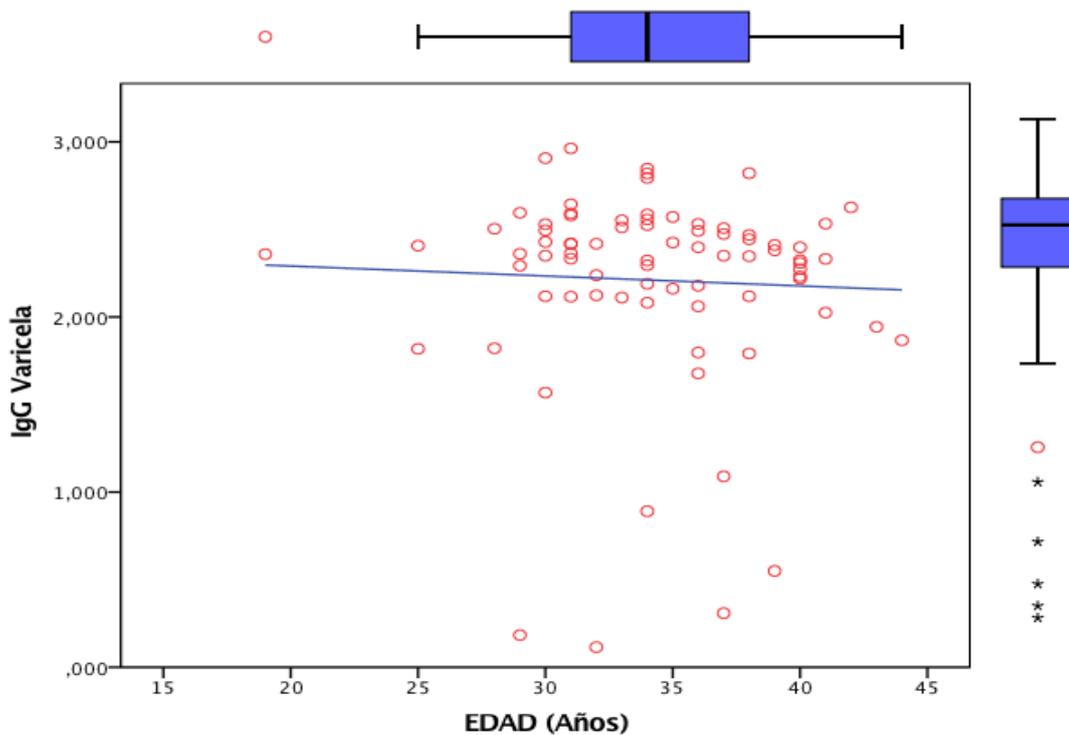


Obtuvimos información sobre su edad en 79 de las 81 mujeres. Encontramos una mayor frecuencia de embarazadas no inmunes a varicela en el rango de edad de 35-39 años, sin encontrar significación estadística al realizar el análisis bivalente y la correlación ($p=0,679$. Pearson $p =0,690$) (Tabla 17 y Figura 29).

Tabla 17: Resultados de IgG frente a varicela según períodos etarios

Rango de edad	IgG varicela		Total N (%)
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	
19-24 años	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (1,3)
25-29 años	1 (12,5)	7 (87,5)	8 (10,1)
30-34 años	2 (5,9)	32 (94,1)	34 (43,0)
35-39 años	3 (12,5)	21 (87,5)	24 (30,4)
40-45 años	0 (0,0)	12 (100,0)	12 (15,2)
Total	6 (7,6)	73 (92,4)	79 (100,0)

Figura 29: Correlación entre edad de gestantes y niveles de IgG de varicela

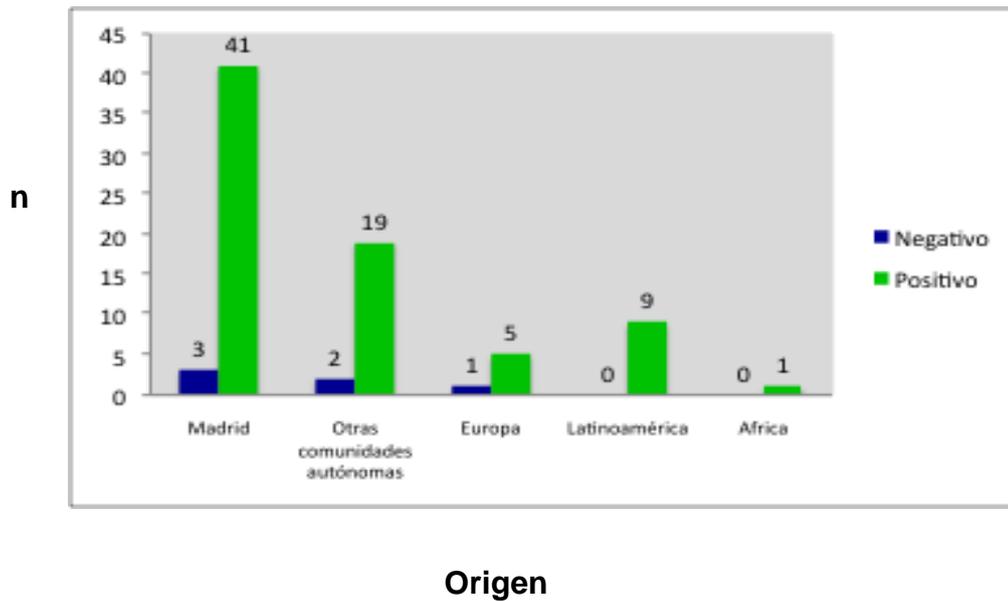


Al relacionar la procedencia geográfica de las gestantes con los resultados de serología a varicela, cinco de las 6 gestantes seronegativas frente a varicela eran autóctonas (3 originarias de Madrid y 2 de otras Comunidades autónomas) y solo una mujer era procedente de Europa del Este (Bulgaria). No hubo significación estadística al comparar estas dos variables. ($p=0,803$) (Tabla 18 y Figura 30).

Tabla 18: Resultados de IgG de varicela según procedencia de las gestantes

Procedencia	IgG varicela		Total N (%)
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	
Madrid	3 (6,8)	41 (93,2)	44 (54,3)
Otras comunidades autónomas	2 (9,5)	19 (90,5)	21 (25,9)
Otros países de Europa	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (7,4)
Latinoamérica	0 (0,0)	9 (100,0)	9 (11,1)
África	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (1,3)
Total	6 (7,4)	75 (92,6)	81 (100,0)

Figura 30: Número de embarazadas con IgG positiva/negativa frente a varicela según procedencia de gestantes.



De las embarazadas con profesión sanitaria, solo una gestante no tenía seroprotección frente a varicela. No hubo relación estadística entre estas dos variables ($p=1,000$) (Tabla 19).

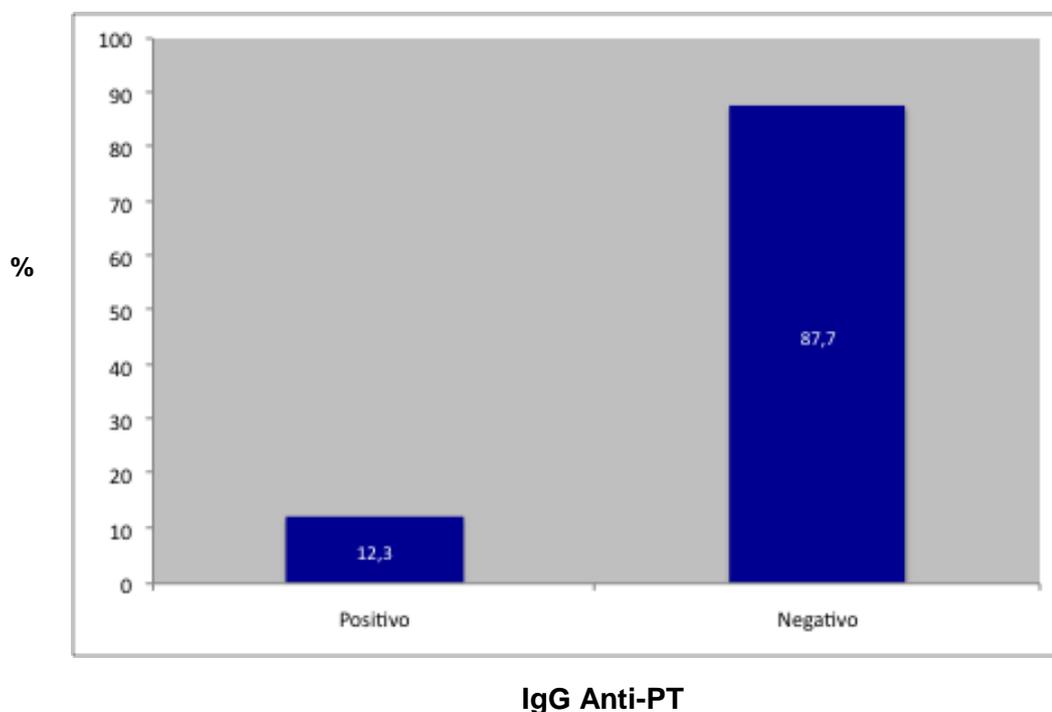
Tabla 19: Resultados de IgG frente a varicela según profesión sanitaria

Gestante de profesión sanitaria	IgG varicela		Total N (%)
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	
No	5 (7,7)	60 (92,3)	65 (80,2)
Si	1 (6,3)	15 (93,7)	16 (19,8)
Total	6 (7,4)	75 (92,6)	81 (100,0)

4.2.5 Tos ferina:

La prevalencia de IgG Anti-PT para tos ferina en el total de mujeres estudiadas fue del 12,3% (20/163) (*Figura 31*).

Figura 31: Resultados de IgG Anti-PT en las embarazadas



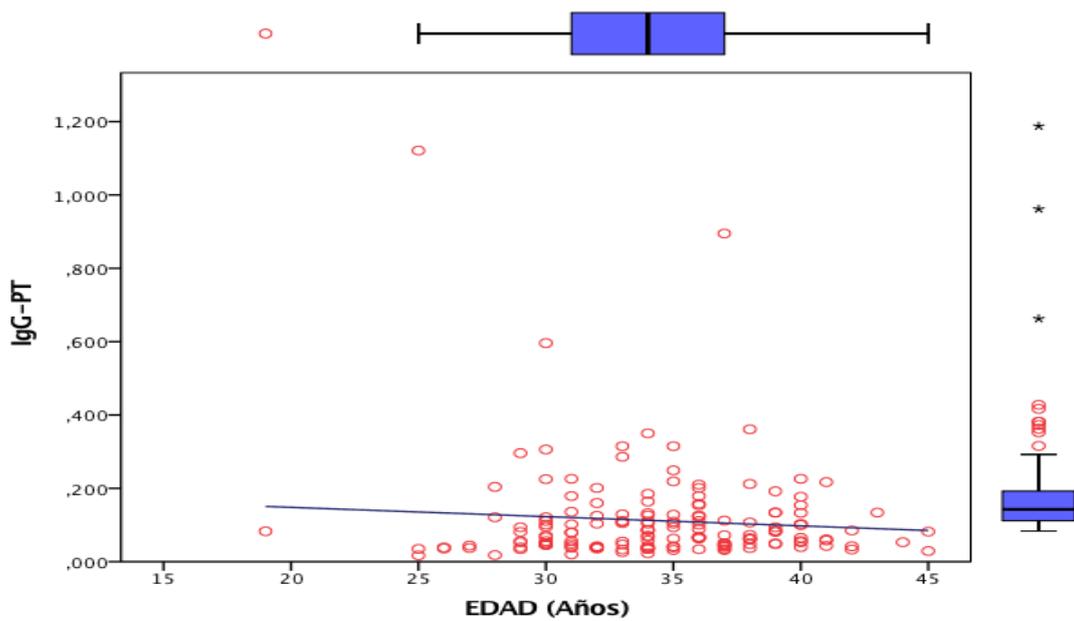
Obtuvimos información sobre la edad de las gestantes en 158 de las 163 mujeres. Por subgrupos de edad, entre un 82 y un 100% de las embarazadas de los distintos grupos de edad no tenían inmunidad frente a *Bordetella pertussis*, con una mayor proporción de seronegativas en el rango de edad de 40-45 años, seguidas del grupo de 30-34 años y de 35-39 años. Solo un 15,79% del total de mujeres con inmunidad frente a tos ferina, tenían edades inferiores a los 30 años (3/19).

No se encontró significación estadística al realizar las comparaciones entre edad y los niveles de Anti PT frente a *Bordetella pertussis* ($p=0,929$) (*Tabla 20 y Figura 32*).

Tabla 20: Resultados de IgG Anti-PT según períodos etarios en gestantes

Rango de edad	IgG Anti-PT		Total N (%)
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	
19-24 años	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
25-29 años	14 (82,4)	3 (17,6)	17 (10,8)
30-34 años	57 (89,1)	7 (10,9)	64 (40,5)
35-39 años	48 (87,3)	7 (12,7)	55 (34,8)
40-45 años	19 (90,5)	2 (9,5)	21 (13,3)
Total	139 (88,0)	19 (12,0)	158 (100,0)

Figura 32: Correlación entre edades y valores de IgG Anti-PT en las gestantes



Coefficiente de correlación r/Rho: 0,074.

Al investigar si alguna gestante había tenido tos crónica, de más de 3 semanas de duración durante el embarazo, 4/162 (2,5%) de ellas respondieron afirmativamente, no obteniendo respuesta en una paciente (*Tabla 21*).

Tabla 21: Tos de más de 3 semanas durante la gestación

	N	%
No	158	97,5
Si	4	2,5
Total	162	100,0

De las 4 mujeres con este síntoma, 3 presentaron serología negativa a Anticuerpos Anti-PT frente a *Bordetella pertussis* y 1 de ellas tuvo un resultado positivo, en este estudio.

Veinte gestantes presentaron serología positiva frente a *Bordetella pertussis*. En 4 casos positivos no se obtuvo la información acerca de la profesión.

De las 16 mujeres con serología positiva para *Bordetella pertussis*, 3 embarazadas (18,7%) eran de profesión sanitaria y 13 de ellas (81,3%) se desempeñaban en otra área laboral no sanitaria. No hubo significación estadística al comparar estas dos variables ($p=1,000$) (*Tabla 22*).

Tabla 22: Resultados de IgG Anti-PT según profesión sanitaria en gestantes

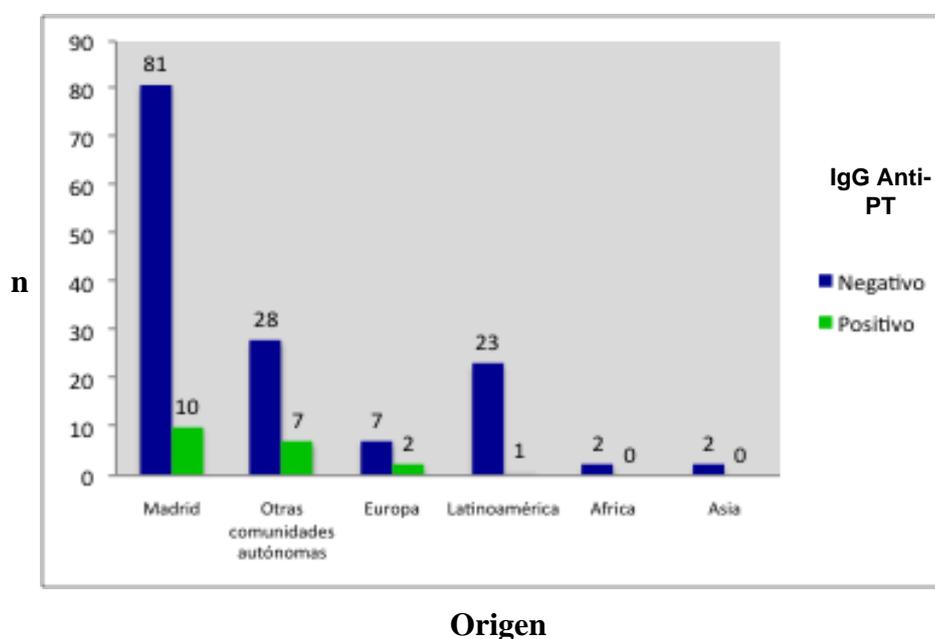
Gestante de profesión sanitaria	IgG Anti-PT		Total N (%)
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	
No	115 (89,8)	13 (10,2)	128 (80,5)
Si	28 (90,3)	3 (9,7)	31 (19,5)
Total	143 (89,9)	16 (10,1)	159 (100,0)

Al relacionar el origen de las gestantes con la presencia de IgG Anti-PT frente a *Bordetella pertussis*, no hubo significación estadística entre ambas variables ($p=0,324$) (Tabla 23 y Figura 33).

Tabla 23: Resultados de IgG Anti-PT según procedencia de las gestantes

Procedencia	IgG Anti-PT		Total N (%)
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	
Madrid	81 (89,01)	10 (10,99)	91 (55,83)
Otras comunidades autónomas	28 (80,0)	7 (20,0)	35 (21,47)
Otros países de Europa	7 (77,78)	2 (22,22)	9 (5,52)
Latinoamérica	23 (95,83)	1 (4,17)	24 (14,72)
África	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (1,23)
Asia	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (1,23)
Total	143 (87,73)	20 (12,27)	163 (100,0)

Figura 33: Número de embarazadas con resultado de IgG Anti-PT positivo/negativo según procedencia



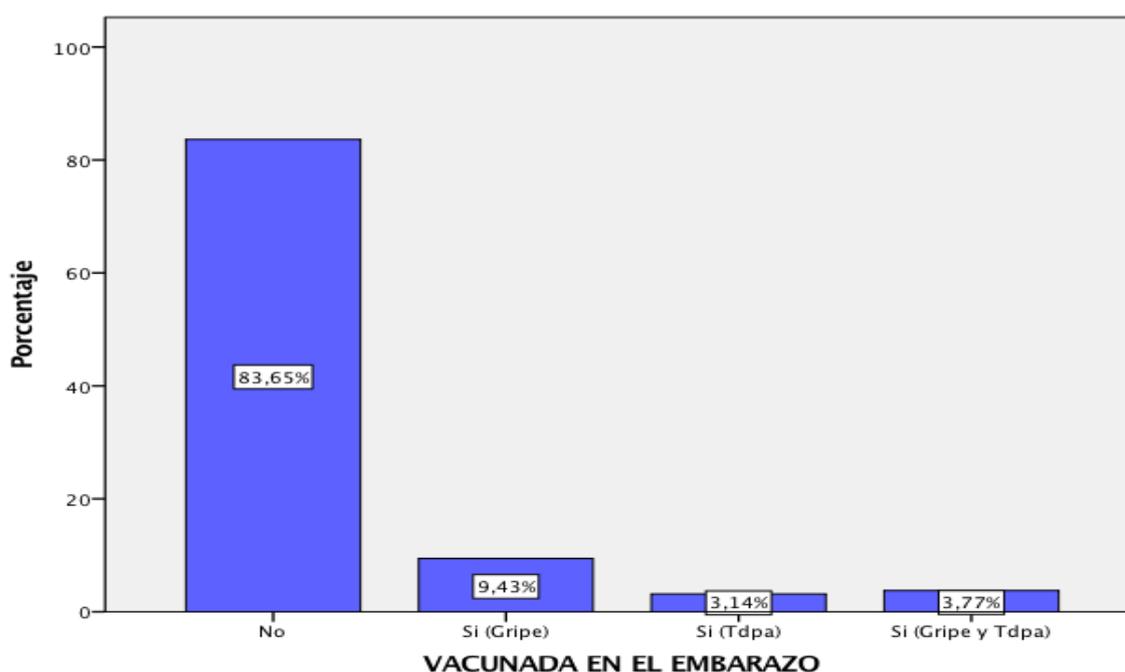
4.3 VACUNACIÓN DURANTE EL EMBARAZO:

En el cuestionario rellenado en la etapa postnatal, se preguntó a las madres si habían recibido alguna vacuna durante el embarazo, y contestaron a ese cuestionario 159 gestantes. De ellas, 133 (83,65%) no se habían vacunado en ese embarazo, 15/159 (9,43%) habían recibido vacuna antigripal, 5/159 (3,15%) se les aplicó Tdpa y 6/159 (3,77%) recibieron ambas vacunas (*Tabla 24 y Figura 34*). De 98 embarazadas que pudieron haberse vacunado en temporada gripal, solo 21 (21,4%) lo hicieron.

Tabla 24: Frecuencia de vacunación y tipo de vacuna en el embarazo

Vacunada en embarazo	N	%
No	133	83,65
Si (Gripe)	15	9,43
Si (Tdpa)	5	3,15
Si (Gripe y Tdpa)	6	3,77
Total	159	100,00

Figura 34: Vacunas recibidas en el embarazo

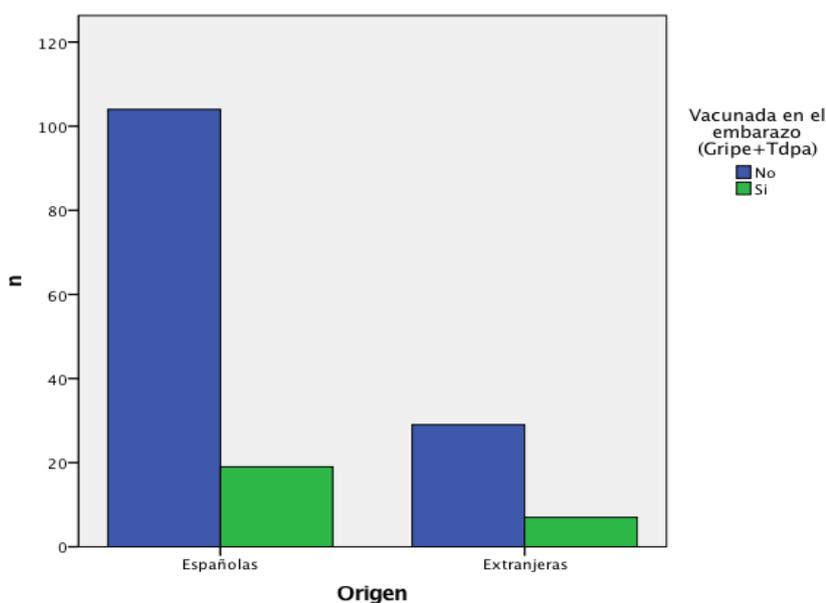


Se estudió el grupo de madres vacunadas según la procedencia, pero no se apreció dependencia entre ambas variables ($p=0,610$) (*Tabla 25, Figura 35*)

Tabla 25: Gestantes vacunadas en el embarazo según procedencia

Origen	Vacunada en el embarazo (Gripe y/o Tdpa)		
	No	Si	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Españolas	104 (84,6)	19 (15,4)	123 (77,4)
Extranjeras	29 (80,6)	7 (19,4)	36 (22,6)
Total	133 (83,6)	26 (16,4)	159 (100)

Figura 35: Gestantes vacunadas en el embarazo según procedencia

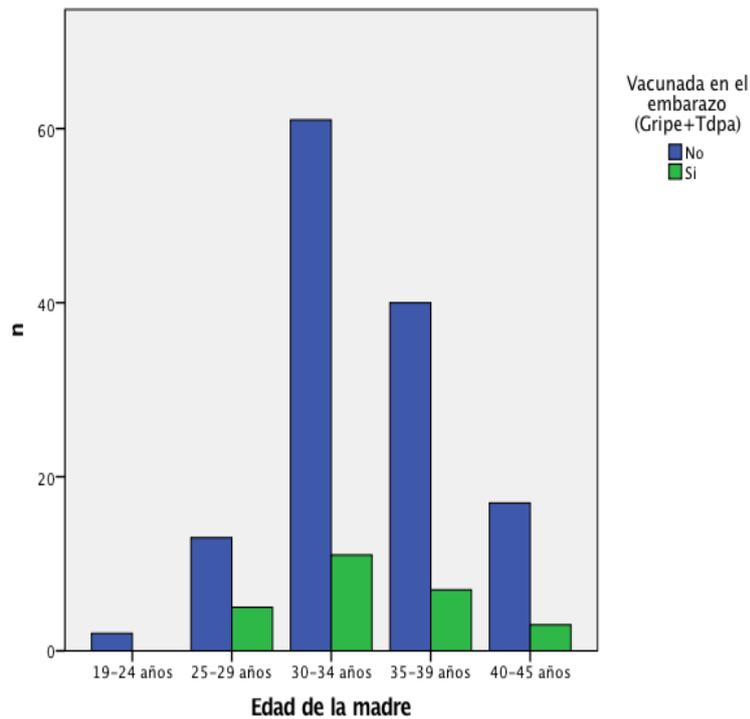


Al relacionar las mujeres vacunadas durante el embarazo con respecto a la edad, tampoco se encontró significación estadística entre variables ($p=0,730$) (Tabla 26 y Figura 36).

Tabla 26: Gestantes vacunadas durante el embarazo según edad

Rango de edad	Vacunada en el embarazo (Gripe y/o Tdpa)		Total N (%)
	No N (%)	Si N (%)	
19-24 años	1 (100)	0 (0,0)	1 (0,6)
25-29 años	12 (70,6)	5 (29,4)	17 (10,8)
30-34 años	53 (82,8)	11 (17,2)	64 (40,5)
35-39 años	48 (87,3)	7 (12,7)	55 (34,8)
40-45 años	18 (85,7)	3 (14,3)	21 (13,3)
Total	132 (83,5)	26 (16,5)	158 (100,0)

Figura 36: Gestantes vacunadas según períodos etarios

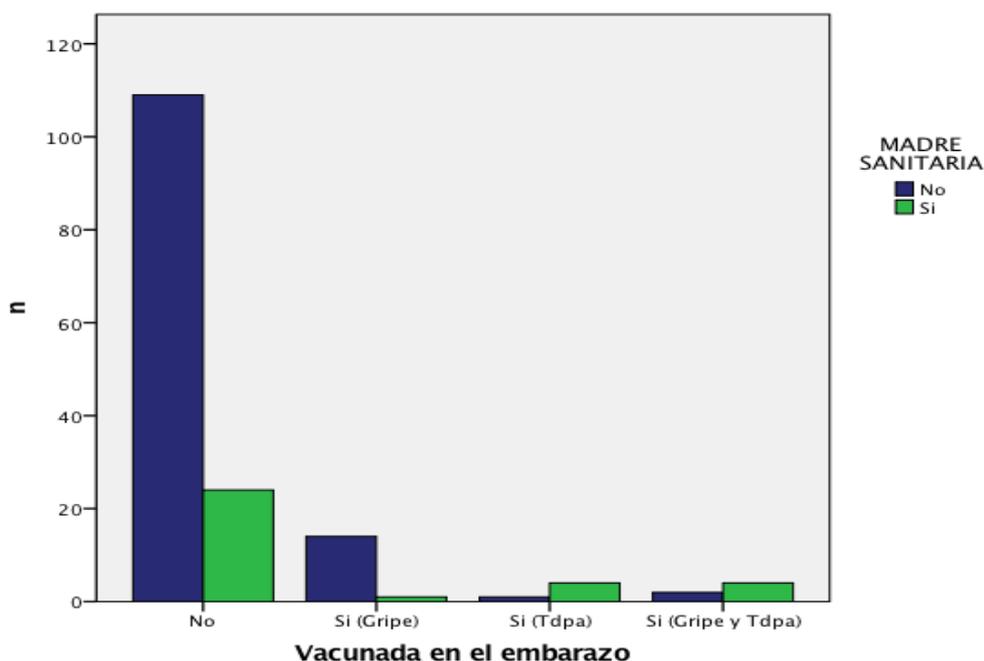


Al investigar las profesiones de las gestantes que se vacunaron durante el embarazo, de 6 embarazadas que recibieron Tdpa y gripe en el embarazo, 4 de ellas eran sanitarias y una hermana de pediatra (83,3%).

De las 5 mujeres que recibieron solo Tdpa en el embarazo, 3 de ellas eran sanitarias (60%).

De las 15 gestantes que solo recibieron vacuna antigripal durante el embarazo, una de ellas era de profesión sanitaria (*Figura 37*)

. **Figura 37:** Vacunación durante el embarazo y profesión de la gestante



La relación entre vacunación en el embarazo y profesión sanitaria fue estadísticamente significativa, especialmente para la vacunación con Tdpa ($p=0,0001$) (Tabla 27).

Tabla 27: Vacunación con Tdpa en el embarazo según profesión sanitaria

Madre sanitaria	Vacunada en el embarazo (Tdpa)		Total N (%)
	No N (%)	Si N (%)	
	No	123 (97,6)	3 (2,4)
Si	25 (75,8)	8 (24,2)	33 (20,8)
Total	148 (93,1)	11 (6,9)	159 (100)

Finalmente, al comparar el número de gestaciones con el hecho de haberse vacunado o no durante el embarazo, no hubo una relación estadísticamente significativa entre paridad y vacunación ($p=0,672$).

4.4 LACTANCIA MATERNA:

Se realizó una entrevista telefónica posterior al parto para conocer el tiempo de lactancia materna que habían recibido los lactantes y se encontró que 25/160 madres (15,62%) no dieron nunca leche materna y 27/160 (16,87%) amamantaron a sus hijos durante un periodo inferior a 2 meses, 39/160 (24,38%) suspendió lactancia materna entre los 2 y los 5 meses, 45/160 (28,13%) dió leche materna entre 6 y 12 meses y solo 24/160 (15%) aún daban leche materna después del primer año de vida. (Tabla 28). Por tanto, un 43,13% lactaron al menos durante los primeros 6 meses, antes de recibir la primovacunación completa y de poder recibir vacunación antigripal.

Tabla 28: Tiempo de lactancia materna

Lactancia materna	N	%
Nunca	25	15,62
<2 meses	27	16,87
2-5 meses	39	24,38
6-12 meses	45	28,13
>12 meses	24	15,00
Total	160	100,00

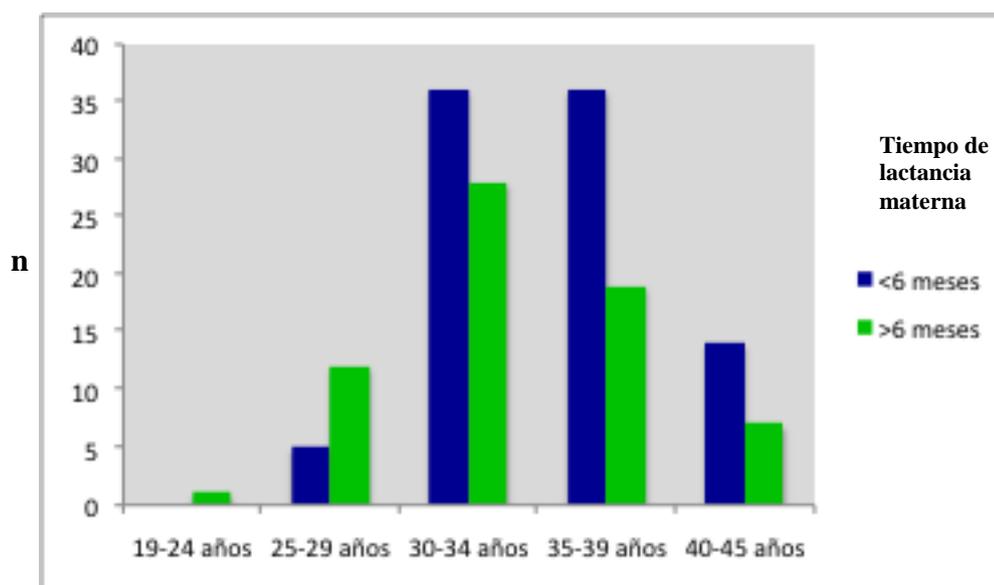
En relación con el tiempo de lactancia materna y paridad, no hubo significación estadística entre estas dos variables ($p=0,079$)

Al comparar tiempo de lactancia con la edad conocida de 158 madres, cabe resaltar que en el subgrupo de 25-29 años una mayor proporción de las mujeres dieron lactancia materna por más de 6 meses, a diferencia de las madres de los otros rangos de edades, donde predominó la lactancia materna durante menos de 6 meses. Sin embargo, este hallazgo no fue estadísticamente significativo ($p=0,052$) (Tabla 29 y Figura 38).

Tabla 29: Tiempo de lactancia materna según períodos etarios de las madres

Rango de edad	Tiempo Lactancia Materna		Total N (%)
	< 6 meses	> 6 meses	
	N (%)	N (%)	
19-24 años	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (0,63)
25-29 años	5 (29,4)	12 (70,6)	17 (10,76)
30-34 años	36 (56,25)	28 (43,75)	64 (40,51)
35-39 años	36 (65,45)	19 (34,55)	55 (34,81)
40-45 años	14 (66,67)	7 (33,33)	21 (13,29)
Total	91 (57,60)	67 (42,40)	158 (100,0)

Figura 38: Tiempo de lactancia materna según edad de la madre.



Edad de las madres

Se comparó, además, el origen de la embarazada con el tiempo de lactancia materna, encontrando más mujeres no europeas que amamantaban a sus hijos más allá de los 12 meses de edad, con una relación estadísticamente significativa entre estas variables. ($p=0,034$) (*Tabla 30*)

Tabla 30: Tiempo de lactancia materna según procedencia de las gestantes

	Origen		Total N (%)
	Europeas N (%)	No europeas N (%)	
Nunca	20 (15)	5 (18,5)	25 (15,6)
<2 meses	23 (17,3)	4 (14,9)	27 (16,9)
2-5 meses	36 (27,1)	3 (11,1)	39 (24,4)
6-12 meses	39 (29,3)	6 (22,2)	45 (28,1)
>12 meses	15 (11,3)	9 (33,3)	24 (15)
Total	133 (82,8)	27 (17,2)	160 (100,0)

Finalmente, se realizó un análisis multivariante incluyendo todas las variables del estudio y no se encontró ninguna otra significación estadística entre variables.

CAPÍTULO 5



5.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS GESTANTES INCLUIDAS EN NUESTRO ESTUDIO

- **Edad:** En esta investigación, se encontraron embarazadas con edades entre 19 y 45 años, con una mayor frecuencia de gestantes con rango de edad entre 30 y 39 años, con una media de 34,27 años, dato coincidente con la media de edad de las embarazadas a nivel de Madrid, según información del Instituto Nacional de Estadística (INE) para el año 2015²⁹. Según el último censo poblacional del INE, las mujeres asumen la maternidad cada vez a edades más avanzadas, lo que podría repercutir en la evanescencia progresiva de los anticuerpos frente a algunas de las enfermedades prevenibles por vacunación²⁹.
- **Índice de masa corporal (IMC):** La mayoría de las gestantes (65,8%) tenían un IMC dentro de lo normal al inicio del embarazo. Además, poco más de la cuarta parte (26,1%) tenía sobrepeso. Estas cifras son coincidentes con las reportadas por el INE en población femenina en edad fértil, en la última Encuesta Europea de Salud en España, para el año 2014¹⁰⁷.
- **Origen:** Se encontró un total de 126 embarazadas españolas (77,3%) y 37 gestantes extranjeras (22,7%), lo cual es reflejo de la tendencia de los movimientos migratorios a nivel mundial a los que asistimos actualmente. En los últimos años, se ha incrementado notablemente la población inmigrante en España, representando hoy en día aproximadamente el 9,6% de la población total; la mitad de esta población procede de países en vías de desarrollo y su origen y distribución son diversos⁴².

En este estudio, poco más de la mitad de las embarazadas (55,83%), eran originarias de Madrid y 21,47% nacieron en otras comunidades autónomas de España. Latinoamérica es el principal continente de donde proceden las embarazadas extranjeras (14,72%), otros países de Europa el segundo (5,52%), África del norte y Asia en tercer lugar (2,46%), similar a la distribución por áreas geográficas descrita por el INE⁴².

El hallazgo de que una parte de las embarazadas sean originarias de otras regiones de España o sean extranjeras, confirma la alta frecuencia de los

movimientos migratorios de la población actualmente, lo que conlleva a que estas gestantes tengan una historia vacunal muy diversa y procedan de distintas regiones con características epidemiológicas propias de cada lugar, lo que imprime variabilidad a su estatus inmunológico frente a las enfermedades prevenibles por vacunación y con impacto en la salud infantil.

Adicionalmente, hay que resaltar que la accesibilidad a los servicios de salud podría ser más limitada en el caso de gestantes extranjeras, por condiciones de trabajo más inestables, diferencias culturales dadas por distintas percepciones acerca del concepto de salud y enfermedad, barreras de lenguaje y comunicación, así como el desconocimiento de la disponibilidad de recursos y de sus derechos como inmigrantes, todo lo cual pudiese influir en el seguimiento prenatal de estas pacientes^{43, 44,108}.

- **Paridad:** El hecho de que más de la mitad del total de gestantes (54,6%) habían tenido algún embarazo previo, 40% de ellas con hijos menores de 2 años y 21% con hijos de 3-5 años, sugiere un factor de riesgo de contagio de infecciones de los hijos hacia sus madres embarazadas si no están correctamente inmunizadas, tomando en cuenta que alguno de estos niños por su edad pudiese no haber completado aún la primo-vacunación o las dosis de refuerzo correspondientes, para las enfermedades prevenibles por vacunación según el calendario vacunal de la Comunidad Autónoma de Madrid.
- **Antecedente de haber padecido enfermedades exantemáticas y/o tos ferina en el pasado:** Cabe resaltar que se obtuvo una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la presencia de anticuerpos de memoria frente a la varicela y el antecedente de haber padecido esta enfermedad en el pasado, lo que podría tener utilidad práctica a la hora de decidir si esta información es fiable y no considerar necesaria la solicitud de serología en estos casos. Solamente, un 4,9% de las embarazadas afirmaron haber padecido tos ferina en el pasado. Sin embargo, en algunos pacientes, especialmente adolescentes y adultos, la tos ferina puede presentarse con sintomatología muy inespecífica y pasar inadvertida²¹.

- **Edad gestacional:** La mayor parte de los anticuerpos transferidos de forma pasiva vía transplacentaria de la madre al feto, pasan en el 3^{er} trimestre de la gestación. El 83,12% de los partos fueron a término, lo que supone un adecuado paso de inmunoglobulinas maternas a estos recién nacidos. Cabe resaltar que el 16,88% de los neonatos de nuestra muestra fueron prematuros, lo que predispone a una mayor susceptibilidad a infecciones por inmadurez y menores niveles de anticuerpos transferidos por sus madres, durante la gestación^{109, 110}. El paso transplacentario de anticuerpos IgG al feto se acelera en la semana 32 y continua hasta el final del embarazo, típicamente excediendo los niveles de IgG maternos^{83-85,111}. Por ello, es fundamental vacunar con tiempo suficiente para conseguir una protección eficaz del recién nacido, en especial si se adelanta el parto y se produce un nacimiento prematuro. Por ejemplo, los títulos de anticuerpos frente a *Bordetella pertussis* en embarazadas aumentan significativamente al mes de la vacunación^{86, 112,113}. Por ello, la vacunación posterior a la semana 32 de gestación puede no ofrecer un nivel óptimo de protección del recién nacido y por ello, países como Reino Unido recomiendan ya la vacunación antes de esta semana¹¹⁴.

Adicionalmente, hay estudios de seguimiento en lactantes prematuros, que han documentado que los títulos de anticuerpos de IgG obtenidos por vía transplacentaria, disminuyen más pronto en estos niños que en los lactantes a término^{115, 116}.

- **Lactancia materna:** La alimentación al pecho representa la primera transferencia de inmunidad en forma pasiva en etapa extrauterina que recibe el lactante, aportando protección y regulación inmunitaria al neonato¹¹⁷. La leche materna adiciona un mecanismo protector al tracto intestinal por la gran cantidad de factores inmunológicos que contiene, sobre todo inmunoglobulina A. Además, este anticuerpo constituye la primera línea de defensa en la inmunidad de piel y mucosas en el recién nacido¹¹⁷. Estudios previos han demostrado como el riesgo de hospitalización por gripe y otras infecciones respiratorias en niños alimentados por fórmula o nacidos de madres no vacunadas es mayor que el de niños lactantes de madres vacunadas¹⁰⁰. Recientemente, se han

demostrado elevados títulos de anticuerpos en leche de madres vacunadas durante el embarazo, lo cual confiere protección a los recién nacidos^{99, 118}. Más de un 40% de los niños de nuestra muestra recibieron 6 meses o más de lactancia materna y cerca del 24% tomaron leche materna en un periodo variable de tiempo entre los 2 y los 5 meses, lo que representa un elemento favorable en la prevención de enfermedades antes de poder completar primo-vacunación o iniciar vacunación antigripal. Se comparó, además, el origen de la embarazada con el tiempo de lactancia materna, encontrando más mujeres no europeas que amamantaban a sus hijos más allá de los 12 meses de edad, con una relación estadísticamente significativa entre estas variables ($p=0,034$), hallazgo que podría ser explicado por diferencias culturales entre regiones, dado por las costumbres y tradiciones de cada población. En vista de que un 16% de los neonatos no recibió nunca leche materna y un porcentaje similar solo fue amamantado menos de 2 meses, sería recomendable fomentar estrategias para promocionar la lactancia materna, tomando en cuenta la mayor cantidad de inmunoglobulinas que aporta el calostro los primeros días de vida.

5.2. INMUNIDAD FRENTE A RUBEOLA EN LAS EMBARAZADAS

La alta seroprevalencia global frente a rubeola encontrada en las gestantes participantes en esta investigación (95,3%), es comparable a la hallada por otros autores según estudios realizados en España y a nivel de Europa, los cuales describen inmunidad a rubeola alrededor del 95%¹¹⁹⁻¹²³. No obstante, un hueco inmunológico de 4,7% frente a rubeola en las embarazadas, resulta en un riesgo potencial para el síndrome de rubeola congénita (SRC) en los recién nacidos.

En vista de que la vacuna de la rubeola fue incluida en el calendario español de vacunación a finales de los 70s solo para las niñas >11 años y a partir de 1981 para todos los lactantes de ≥ 15 meses de edad, se puede inferir que la cohorte de gestantes nacidas antes de 1981 no ha sido vacunada. Las 4 embarazadas autóctonas que resultaron seronegativas en nuestra investigación tenían edades entre 30 y 36 años, con una media de 33,75 años lo que significa que nacieron en su mayoría antes de la implementación de la vacunación sistemática frente a rubeola en nuestro país. Por lo tanto, las mujeres nacidas antes de 1981 podrían ser más susceptibles a padecer rubeola. La introducción de vacunación en estos grupos (*catch-up*) y la revisión del record vacunal de las mujeres en edad fértil antes del embarazo, sería recomendable para prevenir el SRC.

La meta europea de erradicación de rubeola es de menos de 1 caso por millón de habitantes y menos de 1 caso por 100 mil nacidos vivos (NV)³⁵. En nuestro país entre 2006 y 2014 se han notificado ocho casos de síndrome de rubeola congénita en recién nacidos, todos hijos de mujeres procedentes de países con altas tasas de susceptibilidad a rubeola²⁸. En nuestro estudio, al comparar el origen de las embarazadas y su inmunidad frente a rubeola, encontramos marcadas diferencias entre las gestantes españolas y las inmigrantes, con seroprevalencia sobre 95% para las mujeres madrileñas y para las procedentes de otras comunidades autónomas, a diferencia de un 75% y un 50% de inmunidad frente a rubeola para el subgrupo de gestantes nacidas en Europa del este y en África respectivamente. Sin embargo, en vista de que la muestra de embarazadas procedentes de estas regiones era muy pequeña, no se pudieron establecer diferencias estadísticamente significativas entre

ambos grupos. Coincidente con estos resultados, otros estudios realizados en mujeres embarazadas inmigrantes y españolas han mostrado que más del 95% de las autóctonas presentaban anticuerpos frente a rubeola, siendo este porcentaje inferior en las extranjeras³⁰⁻³³. Igualmente, nuestros datos también son comparables a los publicados por López y colaboradores (2013), quienes realizaron un estudio a nivel de Madrid, donde encontraron 99,5% de las gestantes españolas con anticuerpos IgG frente a rubeola y 61,6% de las extranjeras con inmunidad frente a esta enfermedad¹²⁴.

La prevención de la rubeola congénita, en un contexto mundial de intensos movimientos de personas, pasa por establecer programas especiales de vacunación, dirigidos a los adolescentes y adultos, particularmente a las mujeres en edad fértil, que llegan a España procedentes de países con bajos niveles de inmunización frente a rubeola²⁸. La diferencia en la prevalencia de IgG anti-rubeola puede deberse al uso desigual de la vacunación frente a dicha enfermedad en las distintas regiones a nivel mundial, ya que existe una importante heterogeneidad en los calendarios de vacunación de las diferentes áreas geográficas de nuestro entorno³⁴. Treinta y cuatro países de la unión europea vacunan frente a sarampión, rubeola y parotiditis con una pauta de dos dosis, encontrándose amplia variabilidad en el momento de administración de la segunda dosis³⁵. Sin embargo, en algunos países del Este europeo, la introducción de la vacuna frente a rubeola se ha producido más recientemente y la cobertura vacunal a pesar de los esfuerzos no es total en dichos países¹²⁵. Así también, la introducción de la vacuna frente a rubeola en países como Marruecos se inició en 2003, no llegando a estar instaurada en ningún país del África subsahariana todavía³⁴, lo que explicaría en ambos casos la menor seroprotección de rubeola en estas gestantes.

Encontramos además un 100% de inmunidad frente a rubeola en las gestantes de profesión sanitaria, a diferencia de las embarazadas que tenían otras profesiones, sin significación estadística. Este resultado era esperable, en vista de que habitualmente se realizan investigaciones serológicas de forma rutinaria a este grupo poblacional, por estar más expuestas a este tipo de infecciones en su entorno laboral. De esta forma, se identifican a las susceptibles y se vacunan antes de comenzar a trabajar en el área sanitaria.

5.3. ANTÍGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS B EN LAS EMBARAZADAS

En España, entre las acciones de prevención dentro del protocolo de estudio de la gestante, se encuentra sólidamente introducida la determinación del antígeno de superficie del VHB, ya que la vía de transmisión más importante es la vertical⁴¹. La identificación de gestantes portadoras del VHB es crucial para evitar el contagio madre-hijo, ya que existe un alto riesgo de que los hijos de madre HBsAg+ se conviertan en portadores crónicos y puedan desarrollar carcinoma hepático o hepatopatía crónica^{37, 38}.

En nuestra investigación el 3,16% de los casos estudiados presentaba HBsAg positivo. Este hallazgo se encuentra levemente por encima de los valores reportados para la población general y en gestantes no vacunadas^{122, 126-128}. Una posible explicación podría encontrarse en el predominio de inmigrantes (4/5) portadoras del VHB, que provienen de áreas geográficas con una mayor endemia. En España, la prevalencia global de portadores de HBsAg se encuentra entre un 0,5 y un 2%^{126, 129,130}, con una tendencia general hacia la disminución en el número de casos, por la conjunción de las políticas vacunales y la implantación del cribado en gestantes para impedir la transmisión vertical, además de la mejoría de las condiciones higiénico-sanitarias y el consiguiente descenso de la transmisión intrafamiliar en la infancia. La tasa de incidencia anual en España está por debajo de 2 casos por 100 000 habitantes (cerca de 1,5 en 2015). Los casos nuevos se producen normalmente en adultos, sobre todo jóvenes. En los últimos 10 años se han identificado solo 15 casos en menores de 1 año (7 de ellos importados)⁴¹. En Europa, la prevalencia se sitúa en un rango entre 0,1% en Irlanda y 4,4% en Rumania¹²⁶. La vacunación frente al VHB está incluida en calendario en la mayoría de países de Europa, generalmente durante el primer año de vida y con una pauta de tres dosis. Diez países europeos administran la primera dosis al nacimiento³⁸. Actualmente, hay un cambio de estrategia a nivel nacional, eliminando la vacunación sistemática en el recién nacido, en vista de que las CCAA han asegurado una alta cobertura de cribado prenatal y vacunación de todos los hijos de madres portadoras del VHB¹³¹.

En este estudio, el HBsAg + fue más frecuente en las embarazadas inmigrantes que en las nativas españolas, dato equivalente a las estadísticas

de la Organización mundial de la salud¹³². En vista de que el número de inmigrantes portadoras era reducido, no se pudo establecer una relación estadística entre ambos grupos. En los resultados por subgrupos, 80% de los casos se han encontrado en gestantes procedentes de Rumanía, Marruecos, China y Latinoamérica, lo que podría ser reflejo de la elevada endemidad en su país de origen^{128, 133}.

Nuevamente se pone de manifiesto el papel de la inmigración en la epidemiología de los agentes de transmisión vertical incluidos en el control serológico de la embarazada. El incremento de residentes extranjeras en edad fértil, procedentes de países menos desarrollados, podría conllevar a modificaciones en la prevalencia de los agentes incluidos rutinariamente en el cribado serológico de la embarazada. En España se han realizado otras investigaciones en inmigrantes embarazadas, encontrando también mayores tasas de portadoras de hepatitis B en asiáticas, africanas y en mujeres procedentes de Europa del Este³⁰⁻³². Por lo tanto, ante una gestante extranjera que proceda de una zona geográfica de alta endemia, especialmente en embarazos mal controlados, es importante considerar la posibilidad de que sea portadora de HBsAg en riesgo de contagiar a su recién nacido.

En la distribución por edades de la población en estudio, los casos seropositivos se ubicaron en el rango de edades entre 25 y 36 años, con una mayor frecuencia en mujeres de 30 a 36 años (80%). A nivel nacional, según datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en mujeres portadoras, el grupo con mayor incidencia es de 25 a 34 años coincidente con nuestros hallazgos⁴¹.

Ninguna de las embarazadas de profesión sanitaria de la muestra era portadora del virus de la hepatitis B, a diferencia de las gestantes que tenían otras profesiones. Sin embargo, este hallazgo no tuvo significación estadística entre ambas variables. Es más probable que las mujeres que trabajan en el área de salud estén correctamente vacunadas frente a este virus, por tratarse de una población de mayor riesgo para dicha enfermedad.

5.4. INMUNIDAD FRENTE A SARAMPIÓN EN LAS EMBARAZADAS

A pesar de que la infección por el virus del sarampión durante el embarazo no incrementa el riesgo de malformaciones congénitas, la enfermedad suele ser más grave en la gestante y hay mayor riesgo de aborto, prematuridad y bajo peso al nacer⁵². La neumonía es una complicación frecuente en las mujeres que padecen sarampión en la fase tardía del embarazo y los niños pueden presentar exantema congénito durante los primeros 10 días de vida⁵³.

Del total de embarazadas, se encontró un 86,42% de gestantes inmunes frente al virus de sarampión, porcentaje inferior al descrito por Domínguez y col. (2006) en Cataluña, quienes hallaron un 98,3% de seroprotección¹²³. A nivel europeo, existen datos variables en relación con los porcentajes de inmunidad frente a sarampión en embarazadas, los cuales fluctúan entre 79% y 92,6% dependiendo de la pauta vacunal y la circulación natural del virus en cada región⁵⁵. Según datos del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), en el último período (Julio 2015-Junio 2016) se han reportado 1.818 casos de sarampión en 30 países de la unión europea. El número de casos notificados aún se encuentra por encima de la meta europea de eliminación de esta enfermedad en 11 de los 30 países europeos¹³⁴.

Tras la intensa onda epidémica de los años 2010-2012, actualmente el sarampión afecta más a los extremos de los grupos de edad: los niños menores de un año, que todavía no han recibido la primera dosis de la vacuna, y los adultos que no se vacunaron ni pasaron el sarampión de manera natural, nacidos entre 1971 y 1993 que constituyen cohortes de nacimiento potencialmente susceptibles al sarampión⁴¹.

La mayor frecuencia por edad de las gestantes seronegativas de nuestra muestra, se ubicó en el rango de 35-39 años (54,5% del total de las embarazadas no inmunes). En vista de que estas mujeres nacieron antes del inicio de la vacunación sistemática frente a sarampión en el año 1981, es factible que no recibieran esta vacuna durante la infancia. No se encontró correlación estadística entre los valores de IgG frente a sarampión y las edades de las pacientes.

Se identificó solo un caso de una embarazada de 40 años, inmigrante sin seroprotección frente al virus de sarampión, en el grupo de profesión sanitaria, lo cual representa el 9,1% del total de gestantes no inmunes a sarampión.

En cuanto a la procedencia cabe resaltar que 9 de las 11 embarazadas seronegativas frente a sarampión con información acerca del origen, eran españolas y las otras 2 eran latinoamericanas. No hubo significación estadística al comparar los subgrupos por regiones.

Gracias a la vacunación se ha eliminado la poliomielitis, y el tétanos y la difteria son enfermedades raras en España. Así mismo, el sarampión y la rubeola están próximos a la eliminación²⁸. En la fase de eliminación de estas 2 enfermedades, se deben aumentar las coberturas de vacunación, sobre todo de la segunda dosis, y conseguir y mantener coberturas por encima del 95%²⁸.

5.5. INMUNIDAD FRENTE A VARICELA EN LAS EMBARAZADAS

Para el virus de la varicela, la seroprevalencia en nuestro grupo fue de 92,59%. Comparando nuestro resultado con los de otras publicaciones, encontramos cifras similares a las nuestras, con valores de más del 90% de inmunidad frente a este virus^{121, 135, 136}.

El mayor número de embarazadas no inmunes frente al virus de la varicela se registró en el rango de 35-39 años, pero sin encontrar una relación estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de edad, al compararlos con la presencia o no de anticuerpos de memoria frente a varicela.

Como es sabido, la vacuna de varicela fue autorizada en España solo para grupos de riesgo a partir del año 1998 y desde el año 2005 recomendada para adolescentes de 10-14 años, que no hubiesen pasado la enfermedad previamente. Desde el año 2006 fue incluida en el calendario madrileño y en otras comunidades autónomas, para los niños mayores de 1 año. Por lo tanto, tomando en cuenta la media de edad de las embarazadas, es de suponer que la mayoría de las gestantes de este estudio no haya recibido esa vacuna y por ende, es más probable que hayan padecido la enfermedad durante la infancia y por ello tengan niveles protectores de anticuerpos frente a varicela.

Solo hubo un caso de una embarazada de profesión sanitaria sin inmunidad frente a varicela.

Respecto a la procedencia, 83,3% de las embarazadas no inmunes frente a varicela eran autóctonas y solo 1 caso era originario de Europa del este. Sin embargo, la comparación entre estas dos variables no fue significativa. La varicela presenta un patrón epidémico con ondas cada 2-3 años, pero con una tendencia general hacia la reducción en el número de casos. Solamente 10 países de Europa administran la vacunación frente a varicela en la edad pediátrica. En España, esta vacuna está incluida de forma sistemática desde 2016, por lo que se espera que la incidencia de esta enfermedad disminuya con el tiempo.

5.6. INMUNIDAD FRENTE A TOS FERINA EN LAS EMBARAZADAS

A pesar de las altas coberturas de vacunación a nivel nacional, la tos ferina mantiene su presentación cíclica⁷⁴. En nuestro país, a pesar de que más del 75% de las mujeres en edad fértil han sido inmunizadas durante su infancia, tan solo un 10% presentan títulos protectores frente a tos ferina¹³⁷.

En Europa, la mayoría de los países administran los antígenos DTPa, VPI y Hib en menores de 24 meses. La pauta más extendida es la que comprende tres dosis, con o sin administración de dosis de recuerdo en los primeros 24 meses de edad (3±1), aunque la pauta de primo-vacunación con dos dosis más una dosis de recuerdo (2+1) se administra en 10 países de Europa¹³⁸.

Es impactante el elevado porcentaje de gestantes seronegativas frente a tos ferina encontrado en nuestro estudio. El 87,7% de las embarazadas no tenían niveles protectores de IgG frente a *Bordetella pertussis*, lo que supone la poca o nula transferencia de estos anticuerpos al feto por vía transplacentaria y por ende predispone a una mayor susceptibilidad del recién nacido a padecer tos ferina los primeros días de vida, antes de recibir la primera dosis de vacuna contra esta enfermedad. El hallazgo de niveles bajos de IgG anti-PT frente a tos ferina en embarazadas, ha sido demostrado por otros autores^{83, 139,140}.

La principal preocupación por el aumento de casos de *pertussis* es la enfermedad en los lactantes, debido a las complicaciones y a la mortalidad asociada⁴¹. En un estudio en Australia y Nueva Zelanda se describe una tasa de ingreso a UCI debido a tos ferina de 2,1/100.000 hasta 18,6/100.000, más alta aún en menores de 60 días. La necesidad de ventilación mecánica, ventilación oscilatoria de alta frecuencia, óxido nítrico y membrana extracorpórea se asociaron significativamente con la edad. Los costos fueron de más de USD 1.000.000/año¹⁴¹.

El mayor porcentaje de casos seronegativos frente a tos ferina (90,5%) se ubicó en el rango de edad de 40-45 años, seguido por el subgrupo de 30-34 años y 35-39 años. Lo anterior se explica porque a mayor edad se esperaría una disminución progresiva de los anticuerpos vacunales frente a tos ferina^{21, 70, 71,80-82}. No obstante, al realizar comparaciones entre la edad y la presencia de anticuerpos de memoria frente a *Bordetella pertussis*, no hubo significación

estadística entre ellas. Es posible que algunas de las embarazadas hayan pasado la enfermedad de forma inaparente en algún momento en el pasado y por ello los valores de anticuerpos de memoria no se correlacionen de forma lineal con las edades. Cuatro gestantes afirmaron haber tenido tos crónica durante el embarazo, una de ellas con anticuerpos de memoria frente a tos ferina.

No hubo dependencia entre la inmunidad frente a *B. pertussis* y la procedencia de la embarazada. Tampoco se encontró significación estadística entre la profesión de la gestante y su estatus inmunológico frente a esta enfermedad.

5.7. VACUNACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Ha habido un interés creciente en el potencial de la vacunación materna para proteger la salud de la madre y del infante. La inmunización durante el embarazo es una forma singular de inmunización del adulto, ya que aparte de proteger a la gestante, se favorece el paso transplacentario de anticuerpos de la madre al futuro recién nacido, el cual se beneficia de esta inmunidad pasiva los primeros meses de vida, cuando es más vulnerable a múltiples infecciones. Sin embargo, la vacunación materna es controversial puesto que reguladores, profesionales y el público en general, son con frecuencia renuentes a aceptar intervenciones farmacológicas durante la gestación¹⁴².

Cuando se planteó la realización de este trabajo doctoral en el 2012, en E.E.U.U. y Reino unido estaba comenzando a implementarse la estrategia de vacunar a las gestantes frente a tos ferina, en vista de los casos graves de *pertussis* que se estaban presentando en lactantes, a pesar de la falta de información concluyente sobre la efectividad y seguridad de esta estrategia¹².

En España, en la Ponencia de Programas y Registro de Vacunación, aprobado por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en 2013, se revisó la evidencia científica disponible sobre el impacto de diferentes estrategias de vacunación frente a tos ferina en el control de la enfermedad y se estableció como objetivo prioritario la reducción de la carga de enfermedad en el lactante, es decir, la prevención de las hospitalizaciones y los fallecimientos en niños menores de 3 meses de edad. Ante la falta de evidencia, se dejaba la posibilidad de la utilización de esta estrategia de vacunación al criterio de la autoridad sanitaria de cada comunidad autónoma, en función de la situación epidemiológica, de las hospitalizaciones y de los fallecimientos en el primer trimestre de la vida¹⁴³.

En este estudio, de un total de 159 gestantes, solo se vacunaron de tos ferina 11 embarazadas (6,92%), de las cuales 7 eran de profesión sanitaria y 1 era familiar de médico. Al cotejar el porcentaje de pacientes que se habían vacunado de Tdpa en el embarazo, con la variable profesión sanitaria, encontramos una diferencia estadísticamente significativa en las gestantes vacunadas que laboraban en el área de salud ($p < 0,05$). La explicación de este

resultado tiene que ver con el periodo de tiempo en el que se llevó a cabo este trabajo (2014-2015), en vista de que en ese momento en España la indicación de vacunar a la embarazada con Tdpa no estaba incluida en la ficha técnica de las vacunas disponibles frente a tos ferina y además la vacuna no se financiaba aún en programa oficial a las embarazadas, lo que justificaría la baja cobertura de vacunación frente a tos ferina que hemos encontrado en esta investigación. Es posible además, que como las embarazadas de profesión sanitaria tenían una relación más directa con el sistema de salud, se vacunaran de tos ferina siguiendo las recomendaciones para la fecha, a nivel nacional⁷² e internacional^{12, 13,17}.

Actualmente, la vacunación de las embarazadas con vacuna Tdpa en el tercer trimestre de gestación se ha mostrado capaz de reducir la enfermedad en los primeros meses de vida⁴¹. La efectividad y seguridad, la inmunogenicidad y transferencia de anticuerpos así como el impacto en la subsecuente vacunación infantil, están demostrados¹⁴⁴. Adicionalmente, en un estudio brasileño y otro de E.E.U.U. se demostraron beneficios al analizar el coste-efectividad de vacunar con Tdpa en el embarazo^{145, 146}.

Debido al aumento anteriormente descrito de la incidencia de tos ferina en España, la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) estableció la vacunación sistemática de gestantes según las recomendaciones de los CDC, vacunando entre la semana 27 y 36 de gestación, con el objetivo de proteger al recién nacido mediante el paso transplacentario de anticuerpos¹⁴⁷.

Sin embargo, al igual que ocurre con la vacunación antigripal en las gestantes, un elevado porcentaje de las mujeres embarazadas en Madrid (hasta un 42%) no cumple adecuadamente las recomendaciones oficiales de vacunación frente a tos ferina¹¹⁴.

En el escenario actual de problemas de suministro y tasas crecientes de infección resulta imprescindible optimizar las dosis disponibles, vacunando adecuadamente a las embarazadas y concienciando a los obstetras de la importancia de realizar esta inmunización precozmente para favorecer el efecto protector de la vacuna en el recién nacido.

Como hemos mencionado anteriormente, la vacunación de gripe en embarazadas tiene la finalidad de prevenir las complicaciones en la salud de la gestante y está indicada en cualquier momento del embarazo^{3, 36, 92,93}.

Además, la vacuna antigripal aplicada a la madre representa un beneficio adicional para el neonato, ya que una madre vacunada de gripe en la gestación le conferirá anticuerpos por vía transplacentaria y a través de la lactancia materna a su hijo^{94, 95, 99,100}. Puesto que la vacuna de la gripe no está autorizada para su uso en menores de 6 meses de edad, la inmunización apropiada de la gestante y la transferencia pasiva de anticuerpos al feto, puede proteger al recién nacido hasta que la vacunación primaria sea más eficaz^{94,95}.

De nuestra muestra, solo 21 mujeres (21,4%) se vacunaron de gripe, de las 98 embarazadas que pudieron haberse vacunado en temporada gripal, coincidiendo con la baja cobertura alcanzada en embarazadas en el programa de vacunación español frente a la gripe en la temporada 2014-15 (0,7-22,5%, según datos de seis CCAA). Hay pocos estudios en la literatura que evalúen la cobertura vacunal de antigripal en la embarazada. Encontramos solo una publicación a nivel nacional que describe una cobertura de 4,1%¹¹. Otros autores foráneos han hallado coberturas vacunales entre 12% y 30%¹⁴⁸⁻¹⁵¹.

El incremento progresivo en la aceptación de la vacunación frente a gripe para prevenir esta enfermedad en el embarazo, representa un paradigma en la protección de la gestante y del lactante en muchos países¹⁵². En nuestro estudio hubo un porcentaje bajo de vacunadas de gripe, a pesar de la innegable evidencia científica de la seguridad y eficacia de esta vacuna en la gestación^{19, 20, 89,93-95,97-100}.

Las estrategias de comunicación para las embarazadas deben centrarse en el cambio de las percepciones de los riesgos personales con respecto a la gripe y proporcionar información relevante para contrarrestar falsas ideas⁹⁹.

Se necesitan esfuerzos continuados para promover la inmunización materna y así proteger a la embarazada y a su hijo, contra enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación.

5.8. FINALIDAD

Este manuscrito describe un estudio de los niveles de anticuerpos frente a algunas infecciones prevenibles por vacunación con impacto en la salud infantil, como son la rubeola, la hepatitis B, el sarampión, la varicela y la tos ferina en gestantes de la Comunidad Autónoma de Madrid, con la finalidad de valorar su situación inmunológica.

En los protocolos de control de embarazo se hacen determinaciones serológicas sistemáticas del estado inmunitario frente a los diferentes agentes de transmisión vertical, ya que el conocimiento de la prevalencia de infecciones en gestantes, las cuales pueden ser transmitidas verticalmente (congénitas o perinatales) es de gran importancia desde el punto de vista de la salud pública, principalmente en salud materno-infantil. Aunque los agentes que pueden producir infección en el feto o en el recién nacido son muy numerosos, sólo para algunos de ellos se cumplen los requisitos que lo hace útil y aplicable a la población gestante^{23, 24}.

En el caso de nuestro estudio consideramos relevante la investigación de los niveles de anticuerpos frente a rubeola, hepatitis B, sarampión, varicela y tos ferina porque a pesar de que un porcentaje alto de las mujeres puede ser inmune a alguna de estas enfermedades, las que son seronegativas tienen un riesgo potencial de infección durante el embarazo y en el período neonatal, lo cual podría tener consecuencias devastadoras tanto en la madre como en el recién nacido.

El objetivo del cribado serológico de alguna de estas enfermedades en los programas de control prenatal e idealmente a nivel preconcepcional, reviste una gran importancia para adoptar las medidas adecuadas con el fin de prevenir la infección, en la planificación de un embarazo y en gestaciones futuras, cuando esto sea posible. Conocer el estado de seroprotección de las mujeres en edad fértil, puede ayudar a mejorar estos programas.

5.9. LIMITACIONES

Respecto a la validez y posibles sesgos de nuestros resultados, solo un 1,6% (3/187) de las gestantes a las que se les ofreció ser incluidas en este protocolo, no accedieron a participar en el estudio. Adicionalmente, 21 gestantes que se incluyeron durante el control de embarazo no fueron localizables posteriormente. Por lo tanto, el total de casos perdidos fue de 24/187 (12,83%). Sin embargo, al calcular el tamaño de la muestra se estimó un posible porcentaje de pérdidas de pacientes en un 15% por razones diversas, que fue añadido al número de muestras necesarias para ser representativas de la población en estudio, por lo que a pesar de estas pérdidas el número total de pacientes incluidas fue adecuado.

Por otro lado, la muestra seleccionada proviene de un área geográfica específica, por lo que solo refleja la realidad de la población madrileña de esta área, y no el global de la población española en general. No obstante, hay que tener en cuenta que el Hospital La Paz es un centro de tercer nivel, que atiende un grupo heterogéneo de gestantes con variable grado de complejidad, algunas nacidas o procedentes de otras comunidades o países, con distintos calendarios vacunales en la infancia. Por ello, se considera que la muestra puede proporcionar una visión global de cómo están inmunizadas las mujeres de esta Comunidad, y quizás podría también aportar algunos datos potencialmente extrapolables a nivel nacional. Sin embargo, la escasa muestra de gestantes procedentes de otros países distintos a España, no ha permitido realizar comparaciones que obtengan significación estadística.

Otra posible limitación es la inclusión de un elevado porcentaje de mujeres relacionadas con el ámbito sanitario. Este hecho se debe a que algunas mujeres seguidas en la Consulta Prenatal del Hospital La Paz son empleadas de dicho Centro. Sin embargo, conocida esta posible limitación, este hecho ha permitido analizar si hay diferencias en la vacunación de mujeres en función de su profesión sanitaria, mayor concienciación sobre la importancia de la inmunización, o mayores porcentajes de seroprevalencia por contacto con agentes infecciosos con mayor frecuencia que la población general.

Una importante limitación es que no se haya podido documentar la historia previa de vacunación materna durante la infancia debido a que no fue posible revisar documentación de vacunas recibidas en la infancia, a pesar de haber solicitado esta información, ya que la mayoría de las embarazadas no aportó cartilla vacunal. Es imprescindible tener registros de vacunación para poder estimar las coberturas vacunales en la población. No obstante, en la actualidad no disponemos de registros vacunales informatizados para registrar coberturas en población adulta, y la mayoría no aporta su calendario infantil de vacunación.

CAPÍTULO 6



1. La mayoría de las gestantes incluidas en este estudio eran de nacionalidad española y presentaban niveles de anticuerpos frente a rubeola, sarampión y varicela elevados, superiores al 85%.
2. Un elevadísimo porcentaje de embarazadas son seronegativas frente a *Bordetella pertussis*. Esta baja tasa de seropositividad frente a la tos ferina encontrada en el estudio apoya la vacunación sistemática en las embarazadas, independientemente de su edad.
3. Se ha observado un mayor porcentaje de cobertura vacunal en gestantes procedentes del ámbito sanitario respecto a las no sanitarias, especialmente en lo que respecta a la vacunación frente a la tos ferina. Esta diferencia podría deberse a una mayor concienciación con las estrategias de prevención de enfermedades en población sanitaria.
4. Las embarazadas procedentes de Europa del Este y África presentaron baja protección frente a rubeola. Se recomienda por tanto mantener la serología en el cribado prenatal, por la potencial teratogenicidad del virus y dado que aún existen casos de embarazadas seronegativas, especialmente en población inmigrante.
5. Respecto a la hepatitis B, solo 5 gestantes resultaron ser portadoras, siendo en su mayoría inmigrantes procedentes de Asia, Latinoamérica, África y Este de Europa.
6. El porcentaje de vacunación frente a la gripe fue muy bajo globalmente en las embarazadas, y se debe realizar un mayor esfuerzo por parte de todos los profesionales involucrados para incrementarlas.
7. Un elevado porcentaje de los niños recibieron lactancia materna durante al menos 6 meses, y las madres no europeas mantuvieron la lactancia materna durante más tiempo. El alto porcentaje de madres que dieron leche materna, podría ser un hecho muy positivo en el caso de que se pudiera mejorar la cobertura vacunal frente a tos ferina y gripe en gestantes.

8. Conocer el estado inmunológico frente a las infecciones prevenibles por la vacunación de la población de mujeres fértiles ayudaría a proponer y mejorar las estrategias de protección de la salud perinatal. Las recomendaciones de vacunación durante la gestación deben actualizarse periódicamente, así como diseñar estrategias para difundirlas y eliminar las barreras para su cumplimiento.

CAPÍTULO 7



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roush SW, Murphy TV. Vaccine-Preventable Disease Table Working Group. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in The United States. JAMA. 2007;298:2155-63.
2. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2016. Centers for Disease Control and Prevention (C.D.C) MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65:88–90.
3. Calendario de Vacunación para adultos 2016. Dirección general de atención primaria. Servicio madrileño de salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [consultado 26 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Contentdisposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3Df224.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352906249470&ssbinary=true>
4. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S. Immunology of Vaccine-Preventable Diseases Principles of Vaccination: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable diseases. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; eds. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation. 2012, p.785.
5. Muñoz FM, Englund JA. Vaccines in pregnancy. Infect Dis Clin N Am. 2001;15:253-71.
6. Khan R, Vandelaer J, Yakubu A, Raza AA, Zulu F. Maternal and neonatal tetanus elimination: from protecting women and newborns to protecting all. Int J Womens Health. 2015;7:171-80.
7. Van Kerkhove MD, Vandemaele KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. PloS Med. 2011;8:e0531001.

8. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87(47):461-76.
9. Ding H, Black CL, Ball S, Donahue S, Fink RV, Williams WW, et al. Influenza vaccination coverage among pregnant women - United States, 2014-15 influenza season. *MMWR.* 2015;64:1000-5.
10. Vacunación frente a gripe en personas ≥ 65 años. Cobertura de vacunación. Datos estadísticos. Temporada estacional 2015-2016. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. [consultado 18 oct 2016]. Disponible en:
<https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla9.pdf>
11. Vilca LM, Campins M, Cabero L, Rodrigo JA, Martínez X, Hermosilla E, et al. Vacunación antigripal en gestantes. Cobertura vacunal y conocimientos y prácticas de los obstetras. *Med Clin (Barc).* 2010;134:146–51.
12. Updated recommendations for use of tetanus, toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2012. *MMWR.* 2013;62:131-5.
13. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet.* 2014;384:1521-8.
14. Siegrist CA. Vaccine immunology. En: S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, P.A. Offit (Eds.), *Vaccines* (5th ed), Saunders Elsevier, New York; 2008, p. 17-36.
15. Muñoz FM, Englund JA, Cheesman CC, Maccato ML, Pinell PM, Nahm MH. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation. *Vaccine.* 2002;20:826-37.
16. Kovayashi M, Vekemans J, Baker C, Ratner A, Le Doare K, Schraq S. Group B Streptococcus vaccine development: present status and future considerations, with emphasis on perspectives for low and middle income countries. [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2016, 5:2355 [consultado 18 dic 2016]. Disponible en:

<https://f1000research.com/articles/5-2355/v1>

17. Muñoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular *pertussis* (Tdpa) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1760-9.
18. Nahm MH, Glezen P, Englund J. The influence of maternal immunization on light chain response to *Haemophilus influenzae* type B vaccine. *Vaccine*. 2003;21:3393-7.
19. Sperling RS, Engel SM, Wallenstein S, Kraus TA, Garrido J, Singh T. Immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccination received during pregnancy or postpartum. *Obstet Gynecol*. 2012;119:631-9.
20. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008;359:1555-64.
21. Edwards KM, Overview of *pertussis*: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(6,Suppl):S104-S108.
22. Rubin F, Koso-Thomas M, Brewinsky Isaacs M, Piper J, Read J, Nesin M. Maternal immunization efforts of the National Institutes of Health. *Vaccine*. 2015;33:6380-87.
23. Protocolos asistenciales en Obstetricia: Control prenatal del embarazo normal. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) 2010, 1-20. [consultado 17 sept 2016]. Disponible en:
https://www.elpartoesnuestro.es/sites/default/files/recursos/documents/seg_o_protocolo_control_prenatal_2010.pdf
24. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AETSA 2011/10. [consultado 23 oct 2016]. Disponible en:
https://gdtmujersomamfyc.files.wordpress.com/2015/03/aetsa_2011_10_gp_embarazo4.pdf

25. Rubella (German measles) in pregnancy. *Paediatr Child Health*. 2007;12:798.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella containing vaccine. *MMWR* 2001; 50:1117.
27. Pachón del Amo I. Historia del programa de vacunación en España. En: Amela C. *Epidemiología de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación*. Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. 2004. [consultado 09 jul 2016]. Disponible en: http://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/monografia1_vacunas.pdf.
28. Centro Nacional de Epidemiología. Plan Nacional de Eliminación del Sarampión y de la Rubeola. Informe anual 2015. Madrid. Julio de 2016. Vigilancia del Sarampión, Rubeola y Síndrome de Rubeola Congénita en España. Plan Nacional de CNE. ISCIII. CIBERESP. [consultado 15 sept 2016]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedadespreveniblesvacunacion/pdf_2015/Informe_SAR_RUB_2015.pdf
29. Instituto Nacional de Estadística (INE). "Movimiento natural de la Población (Nacimientos, Defunciones y Matrimonios). Indicadores Demográficos Básicos" Año 2015. Publicado el 23 de junio de 2016. 1-12. [consultado 03 oct 2016].
Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np976.pdf>
30. Santiago B, Blázquez D, López G, Sainz T, Muñoz M, Alonso T, et al. Perfil serológico en gestantes extranjeras frente a VIH, VHB, VHC, virus de la rubeola, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum* y *Trypanosoma cruzi*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:64-69.
31. Sampedro A, Mazuelas P, Rodríguez-Granger J, Torres E, Puertas A, Navarro JM. Marcadores serológicos en gestantes inmigrantes y autóctonas en Granada. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:694-97.

32. Ramos J, Milla A, Rodríguez J, Gutiérrez J. Seroprevalencia frente a *Toxoplasma gondii*, virus de la rubeola, virus de la hepatitis B, VIH y sífilis en gestantes extranjeras en Elche y comarca. Med Clin (Barc). 2007;129:677-8.
33. Vargas-Leguas H, Campins M, Juste C, Martínez X, Hermosilla E, Cabero L. Susceptibilidad a la rubeola en gestantes inmigrantes con residencia en Cataluña. Med Clin (Barc). 2009;132:344-7.
34. Global Immunization Vision and Strategy. Geneva, World Health Organization, 2005. [consultado 25 sept 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/vaccines/GIVS/>
35. World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe. Eliminating measles and rubella. Framework for the verification process in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012. [consultado 03 ago 2016]. Disponible en: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/156776/e96153-Eng-final-version.pdf
36. Domínguez A, Pastor V, Sanz C, Salleras L. Vacunaciones en mujeres en edad fértil y en embarazadas. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto y recomendaciones de vacunación para los adultos que presentan determinadas condiciones médicas, exposiciones, conductas de riesgo o situaciones especiales. Consenso 2009 Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Medicina Preventiva 26 (1):26-30, 2010. [consultado 23 nov 2016]. Disponible en: http://www.sempsph.com/images/stories/recursos/pdf/revistas/2010/mayo/M_PREVENTIVA_1_2010.pdf
37. Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa. Hepatitis B. Nota descriptiva No. 204. Julio de 2016. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>

38. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2016. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en:
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/systematic-review-hepatitis-B-C-prevalence.pdf>.
39. Centro Nacional de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. 26 de enero de 2016. [consultado 30 Dic 2016]. Disponible en:
http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf_2016/IS-160126-WEB.pdf
40. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004,11:97-107.
41. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid [consultado 21 Dic 2016]. Disponible en:
<http://cne.isciii.es>
42. Cifras de Población a 1 de enero de 2016. Estadística de Migraciones 2015. Adquisiciones de Nacionalidad Española de Residentes 2015. Instituto Nacional de Estadística. Notas de prensa. 30 de junio de 2016:1-18. [consultado 18 nov 2016]. Disponible en:
<http://www.ine.es/prensa/np980.pdf>
43. Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis en inmigrantes: diferencias clínico-epidemiológicas con la población autóctona (1999-2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:315-9.
44. Vall Mayans M, Arellano E, Armengol P, Escribà JM, Loureiro E, Saladié P, et al. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y por otras infecciones de transmisión sexual en inmigrantes de Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:154-6.

45. Calendario común de vacunación infantil. Calendario recomendado para el año 2016. Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud. [consultado 18 nov 2016]. Disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2016.pdf>
46. Arístegui J, Díez-Domingo J, Marés J, Martínón F. Vacunación frente a la hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. ¿Es tiempo de cambios? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:113–118.
47. Van der Sande MAB, Mendy M, Waight P, Doherty C, McConkey SJ, Hall AJ, et al. Similar long-term vaccine efficacy of two versus three doses of HBV vaccine in early life. *Vaccine*. 2007;8: 1509-12.
48. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA , et al. Advisory Committee on Immunization Practices (A.C.I.P.) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations for the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of adults. *MMRW Recomm Rep*. 2006;55(RR-16):1-33;quiz CE1-CE4.
49. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(5):452-9.
50. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2007;11:945-963.
51. Lin K, Vickery J. Screening for Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Women: Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:874-876.
52. Chiba ME, Saito M, Suzuki N, Honda Y, Yaegashi N. Measles infection in pregnancy. *J Infect*. 2003; 47:40-4.

53. Rasmussen SA, Jamieson DJ. What Obstetric Health Care Providers Need to Know About Measles and Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015;126:163-70.
54. Progress in reducing global measles deaths: 1999–2003. *Weekly Epidemiological Record.* 2005;80(9):78-81. [consultado 23 dic 2016]. Disponible en:
<http://www.who.int/wer/2005/wer8009/en/index.html>
55. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Measles. [consultado 13 nov 2016]. Disponible en:
<http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/Pages/index.aspx>
56. Moreno-Pérez D, Álvarez FJ, Arístegui J, Barrio F, Cilleruelo MJ, Corretger JM, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones 2012. *An Pediatr.* 2012;76:42.e1-42.e-23.
57. Manikkavasagan G, Ramsay M. The rationale for the use of measles post exposure prophylaxis in pregnant women: A review. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29:572-5.
58. Bozzola E, Bozzola M. Varicella complications and universal immunization. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92:328-30.
59. Benoit G, Etchemendigaray C, Nguyen-Xuan HT, Vauloup-Fellous C, Ayoubi JM, Picone O. Management of varicella-zoster virus primary infection during pregnancy: A national survey of practice. *J Clin Virol.* 2015;72:4-10.
60. Sanchez MA, Bello-Munoz JC, Cebrecos I, Sanz TH, Martinez JS, Moratonas EC, et al. The prevalence of congenital varicella syndrome after a maternal infection, but before 20 weeks of pregnancy: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:341-7.
61. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, Moawad A, Thom E, Landon MB, et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2002;100:260-5.

62. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (C.D.C.). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (A.C.I.P.) MMRW Recomm Rep 2007;56(RR-4):1-40.
63. Situación de la Varicela y del Herpes Zóster en España, 1998-2012. Bol Epid Sem. 2015;22(14):185-200.
64. Informe sobre la varicela en la comunidad de Madrid 2010. Comité Asesor de Vacunas. Comunidad de Madrid. Servicio Madrileño de Salud. Dirección general de atención primaria. [consultado 13 nov 2016]. Disponible en:
<http://goo.gl/Md2ya>
65. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA. Vacunas de uso humano autorizadas en España, no combinadas víricas. Nº de Reg. 65709. [consultado 13 nov 2016]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/autorizadasEspana/comb_Viricas.htm
66. WHO position paper. Varicella and herpes zoster vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2014; 89: 265–288. [consultado 30 oct 2016]. Disponible en:
<http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1>
67. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. (Nota de Prensa del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, del 29/07/2015) [consultado 18 nov 2016]. Disponible en:
<https://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3735>
68. Cherry J. The Epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of *Bordetella pertussis* infection. Pediatrics. 2005;115:1422-7.
69. Chiappini E, Stival A, Galli L, De Martino M. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era. BMC Infect Dis. 2013;13:151.
70. Wendelboe A, Van Rie A, Salmaso S. Duration Immunity against *pertussis* after natural infection or vaccination. Pediatr Infect Dis J. 2005;25:558-61.

71. Zaltsev E, Mazurova I, Krasnoproshina L, Asthakhova T, Zakharova N. Humoral Immunity against *pertussis* and its prevalence in population. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2009;(1):56-8.
72. Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-De Miguel A, González F, Moraga-Llop F, Arístegui-Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12011>.
73. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. Trends in Pertussis Among Infants in the United States, 1980-1999. *JAMA*. 2003;290:2968-75.
74. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior. (Acuerdo del Consejo Inter-territorial del Sistema Nacional de Salud). Coberturas de vacunación. Datos estadísticos. [consultado 28 Sept 2016]. Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/prev-Promocion/vacunaciones/coberturas.htm>
75. Torres de Mier M, De Viarce López Perea N, Masa Calles J. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. Informe sobre la situación de la Tos ferina en España, 1998-2014. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Área de vigilancia de la Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología (C.N.E.). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid, 2013. [consultado 15 Sept 2016]. Disponible en: https://www.redaccionmedica.com/contenido/images/Informe_Tosferina_Espana_1998_2014.pdf
76. Adaptación temporal del calendario común de vacunación del Sistema Nacional de Salud (Comunicación para profesionales sanitarios): Problema de suministro de vacunas con componente frente a tos ferina. Consejo interterritorial del sistema nacional de salud. Comisión de Salud Pública. Reunión extraordinaria, 11 de mayo de 2015. [consultado 27 nov 2016]. Disponible en:

https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Adaptacion_temporal_Calendario_Vacunacion.pdf

77. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) Nacional *Pertussis* Surveillance System and Supplemental *Pertussis* Surveillance System (2010). [consultado 28 oct 2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2015-provisional.pdf>
78. Fernández-Cano MI, Armadans Gil L, Campins-Martí M. Cost-benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine*. 2015;33:2213-20.
79. Beaufils E, Dommergues MA, Gaillat J, Guiso N, Knezovic-Daniel N, Pinquier D, et al. Pertussis: Where do we stand 10 years after the introduction of cocooning vaccination strategy in France? *Gynecol Obstet Fertil*. 2016;44:591-7.
80. Witt M, Katz P, UIT D. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular *pertussis* vaccination in pre-adolescents in a North American Outbreak. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1730-5.
81. Schwartz KL, Kwong JC, Deeks SL. Effectiveness of *pertussis* vaccination and duration of immunity. *CMAJ*. 2016;188(16):E399-E406.
82. Voysey M, Kandasamy R, Yu LM, Baudin M, Sadorge C, Thomas S, et al. The predicted persistence and kinetics of antibody decline 9 years after pre-school booster vaccination in UK children. *Vaccine*. 2016;34:4221-8.
83. Gonik B, Puder K, Gonik N, Kruger M. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in mothers and their newborn infants. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2005;13:59-61.
84. Quinello C, Quintillio W, Carneiro-Sampaio M, Palmeira P. Passive acquisition of protective antibodies reactive with *bordetella pertussis* in newborns via placental transfer and breast-feeding. *Scand J Immunol*. 2010;72:66-73.

85. Naidu MA, Muljadi R, Davies-Tuck ML, Wallace EM, Giles ML. The optimal gestation for pertussis vaccination during pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(2):237.e1-6.
86. Eberhardt C, Blanchard-Rohner G, Lemaitre B, Boukrid B, Combescure C, Othenin-Girard V, et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against Pertussis. *Clin Infect Dis*, Advance Access published February 11, 2016. [consultado 16 oct 2016]. Disponible en:
<http://cid.oxfordjournals.org>
87. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of prenatal Tetanus, Diphtheria and Acellular Pertussis vaccination on Pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis*. 2017;64:9-14.
88. Fernández-Cano MI, Espada-Trespalacios X, Reyes-Lacalle A, Manresa Domínguez JM, Armadans-Gil L, Campins-Martí M, et al. Vaccination coverage against pertussis in pregnant women of Catalonia in the first year of implementation of the immunisation program. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016. pii: S0213-005X(16)30288-9. doi: 10.1016/j.eimc.2016.09.008.
89. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1998;148:1094-102.
90. Stanwell-Smith R, Parker AM, Chakraverty P, Soltanpoor N, Simpson CN. Possible association of influenza A with fetal loss: investigation of a cluster of spontaneous abortions and stillbirths. *Communicable Disease Report. CDR Review*. 1994;4(3):R28-32.
91. Mak TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:44-52.
92. Tamma PD, Ault KA, Del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:547-52.

93. Regan AK, Klerk ND, Moore HC, Omer SB, Shellam G, Effler PV. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccination against hospital-attended acute respiratory infections in pregnant women: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2016;34:3649-56.
94. Sugimura T, Nagai T, Kobayashi H, Ozaki Y, Yamakawa R, Hirata R. Effectiveness of maternal influenza immunization in young infants in Japan. *Pediatr Int*. 2016;58:709–13.
95. Helmig R, Maimburg R, Erikstrup C, Nielsen H, Petersen O, Nielsen L, et al. Antibody response to influenza A (H1N1) in vaccinated, serologically infected and unaffected pregnant women and their newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94:833-9.
96. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, Weintraub ES, Vazquez-Benitez G, McNeil MM, et al. Safety of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis and Influenza Vaccinations in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015;126(5):1069-74.
97. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1355-61.
98. Regan AK, De Klerk N, Moore HC, Omer SB, Shellam G, Effler PV. Effect of Maternal Influenza Vaccination on Hospitalization for Respiratory Infections in Newborns: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:1097-03.
99. Maertens K, De Schutter S, Braeckman T, Baerts L, Van Damme P, De Meester I, et al. Breastfeeding after maternal immunisation during pregnancy: Providing immunological protection to the newborn: A review. *Vaccine*. 2014;32:1786-92.
100. Ajetunmobi OM, Whyte B, Chalmers J, Tappin DM, Wolfson L, Fleming M, et al. Glasgow Centre for Population Health Breastfeeding Project Steering Group. Breastfeeding is associated with reduced childhood hospitalization: evidence from a Scottish Birth Cohort (1997-2009). *J Pediatr*. 2015;166:620-25.

101. Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. Tamaño de la muestra. En: Argimón Pallás JM, Jimenez Villa J, editores. Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de la salud. Barcelona: Doyma, 1991.
102. Irwin RS, Curley FJ, Frech CL, Chronic cough: the espectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcomes of specific therapy. Am Rev Respir Dis. 1990;35:499-06.
103. Chung KF, Mazzone SB, Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD. eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:chap 30.
104. Menzies S, Kadwad V, Pawloski L, Lin T, Baughman A, Martin M, et al. Development and analytical validation of an Immunoassay for quantifying serum anti-*pertussis* toxin antibodies resulting from *Bordetella pertussis* infection. Clin Vaccine Immunol. 2009;16:1781-88.
105. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-forth Report. Geneva: World Health Organization. Tech Rep Ser. 2005;927:27-29.
106. De Melker HE, Versteegh FG, Conyn-Van MA, Elvers LH, Berbers GA, Van Der Zee A, et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis*. J Clin Microbiol. 2000;38: 800-6.
107. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Europea de Salud en España. Año 2014. Publicado el 21/10/15. [consultado 02 oct 2016]. Disponible en:
http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926457058&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout
108. Gea-Sanchez M, Alconada-Romero A, Briones-Vozmediano E. Undocumented Immigrant Women in Spain: A scoping Review on Access to and Utilization of Health and Social Services. J Immigrant Minority Health. 2016. doi: 10.1007/s10903-016-0356-8.

- 109.** Rodríguez SR, Ribera CG, García MPA. El recién nacido prematuro. In: Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría AEP: Neonatología; 2008;8:68-77. [consultado 27 dic 2016]. Disponible en:
www.aeped.es/protocolos/
- 110.** Torres LS, Hernández TG, Mendoza LB, Ruiz DH, Caraballo DF, Rodríguez PA, et al. Inmunidad humoral y complemento en recién nacidos sanos y bajo peso. *Rev Latin Perinat.* 2014;17:42-48.
- 111.** Neil G, Simister E. Placental transport of immunoglobulin. *Vaccine.* 2003;21:3365–9.
- 112.** Abu Raya B, Bamberger E, Almog M, Peri R, Srugo I, Kessel A. Immunization of pregnant women against pertussis: the effect of timing on antibody avidity. *Vaccine.* 2015;33:1948-52.
- 113.** Huygen K, Caboré RN, Maertens K, Van Damme P, Leuridan E. Humoral and cell mediated immune responses to a pertussis containing vaccine in pregnant and nonpregnant women. *Vaccine.* 2015;33:4117-23.
- 114.** Méndez-Echevarría A, Bustamante J, De la Calle M. Immunization of pregnant women against pertussis. Are we using the best approach? *Med Clin.* 2017;148:475-6.
- 115.** Van den Berg JP, Westerbeek EAM, Van der Klis FRM, Berbers GAM, Van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev.* 2011;87:67–72.
- 116.** Wesumperuma HL, Perera AJ, Pharoah PO, Hart CA. The influence of prematurity and low birthweight on transplacental antibody transfer in Sri Lanka. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999;93:169-77.
- 117.** Zhou L, Yoshimura Y, Huang Y, Suzuki R, Yokoyama R, Okabe M, et al. Two independent pathways of maternal cell transmission to offspring: through placenta during pregnancy and by breast-feeding after birth. *Immunology.* 2000;101:570-80.
- 118.** Madhi SA, Nunes MC, Cutland CL. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med.* 2014;371:2340.

119. Pejcic I, Rankovic-Janevski M, Knezevic A, Jevtovic D, Stanojevic M. Rubella immune status of neonates – a window towards seroprevalence among childbearing women. *BMC Public Health*. 2016;16:838.
120. Barlinn R, Vainio K, Samdal HH, Nordbo SA, Nokleby H, Dudman SG. Susceptibility to cytomegalovirus, parvovirus B19 and age-dependent differences in levels of rubella antibodies among pregnant women. *J Med Virol*. 2014;86:820-6.
121. Jablonka A, Happel C, Grote U, Schleenvoigt BT, Hampel A, Dopfer C, et al. Measles, mumps, rubella, and varicella seroprevalence in refugees in Germany in 2015. *Infection*. 2016;44:781.
122. Gutiérrez-Zufiaurre N, Sánchez-Hernández J, Muñoz S, Martín R, Delgado N, Sáenz MC, et al. Seroprevalencia de anticuerpos frente a *Toxoplasma gondii*, virus de la rubeola, virus de la hepatitis B y C y VIH en mujeres gestantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:512-6.
123. Dominguez A, Plans P, Costa J, Torner N, Cardenosa N, Batalla J, et al. Seroprevalence of measles, rubella, and mumps antibodies in Catalonia, Spain: results of a cross-sectional study *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:310-17.
124. López-Fabal F, Gómez Garcés JL. Serological markers of Spanish and immigrant pregnant women in the south of Madrid during the period 2007-2010. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:108-11.
125. Rafila A, Martín M, Pistol A, Nicolaiciuc D, Lupulescu E, Uzicanin A, et al. A large rubella outbreak, Romania 2003. *Euro Surveill*. 2004;9 pii=457. [consultado 16 nov 2016]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org?ViewArticle.aspx?ArticleId=457>.
126. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2016. [consultado 02 ene 2017]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/systematic-review-hepatitis-B-C-prevalence.pdf>

127. Suarez-González A, Solís G, Otero L, Viejo de la Guerra G, Alvarez C, García R. Prevalencia de inmunidad frente a los virus de la hepatitis en gestantes del área sanitaria de Gijón. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:347-52.
128. Salleras L, Dominguez A, Bruguera M, Plans P, Espuñes J, Costa J, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in pregnant women in Catalonia, Spain. *J Clin Virol*. 2009;44:329-32.
129. Echevarría JM, Delgado A, Fuertes A, Guerra L, Gutiérrez C, Prieto JL, et al. Informe sobre el control serológico de infecciones de transmisión vertical en la mujer embarazada. Madrid: Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1993. [consultado 18 dic 2016]. Disponible en: <http://www.msps.es/ciudadanos/proteccionSalud/mujeres/docs/serologiacompleto.pdf>
130. García I, De Ory F, Delgado-Iribarren A, Fuertes A, García I, Sierra M. Estudios serológicos en la prevención de la infección congénita y perinatal. Recomendación de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 200475. [consultado 22 dic 2016]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia4a.pdf>
131. Moreno-Pérez D, Álvarez-García FJ, Arístegui-Fernández J, Cilleruelo MJ, Corretger JM, García-Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2017. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(2):98.e1---98.e9. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/calendario-vacunaciones-asociacion-espanola-pediatria/articulo/S1695403316302934/>
132. WHO. Immunization surveillance, assesment and monitoring. Data, statistic and graphics. [consultado 30 dic 2016]. Disponible en: http://www.who.int/immunization_monitoring/data/year_vaccine_introduction.

- 133.** Woodruff BA, Popovici F, Beldescu N, Shapiro CN, Hersh BS. Hepatitis B virus infection among pregnant women in Northeastern Romania. *Int J Epidemiol.* 1993;22:923-6.
- 134.** Measles and rubella monitoring July 2016 Disease surveillance data: 1 July 2015 – 30 June 2016. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). [consultado 1 dic 2016]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles-rubella-monitoring-july-2016.pdf>
- 135.** Sauerbrei A, Prager J, Bischoff A, Wutzler P. Antibodies against vaccine-preventable diseases in pregnant women and their offspring. Measles, mumps, rubella, poliomyelitis, and varicella. *Bundesgesundheitsbl.* 2004;47:10-5.
- 136.** Saadatian-Elahi M, Mekki Y, Del Signore C, Lina B, Derrough T, Caulin E, et al. Seroprevalence of varicella antibodies among pregnant women in Lyon-France. *Eur J Epidemiol.* 2007;22:405-9.
- 137.** Plans P, Álvarez E, De Ory F, Campins M, Payà T, Balfagón P, et al. Prevalence of antibody to Bordetella pertussis in neonates and prevalence of recent pertussis infection in pregnant women in Catalonia (Spain) in 2003 and 2013. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:1114-8.
- 138.** Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. [consultado 30 dic 2016]. Disponible en: <http://www.caib.es/sacmicrofront/archivopub.do?ctrl=MCRST5265ZI219886&id=219886>
- 139.** Vilajeliu A, Goncé A, López M, Costa J, Rocamora L, Ríos J, et al. Combined tetanus-diphtheria and pertussis vaccine during pregnancy: transfer of maternal pertussis antibodies to the newborn. *Vaccine.* 2015;33:1056-62.

140. Bigham M, Konrad S, Van Buynder P, Van Buynder J, Isaac-Renton J, ElSherif M, et al. Low pertussis toxin antibody levels in two regional cohorts of Canadian pregnant women. *Vaccine*. 2014;32:6493-8.
141. Straney L, Schibler A, Ganeshalingham A, Alexander J, Festa M, Slater A, et al. Burden and Outcomes of Severe Pertussis Infection in Critically Ill Infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:735-42.
142. Verweij M, Lambach P, Ortiz JR, Reis A. Maternal immunisation: ethical issues. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):e310- e314.
143. Grupo de Trabajo Tos Ferina 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. [consultado 31 dic 2016]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/TosFerina.pdf>
144. Dabrera G, Armithalingan G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A Case-Control Study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2015;60:333-7.
145. Sartori A, De Soárez P, Fernandes E, Gryninger L, Castellon F, Viscondi J, et al. Cost-effectiveness analysis of universal maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2016;34:1531-9.
146. Atkins K, Fitzpatrick M, Galvani A, Townsend J. Cost-Effectiveness of Pertussis Vaccination During Pregnancy in the United States *Am J Epidemiol*. 2016;183:1159-70.
147. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:131-5.
148. Wiley KE, Massey PD, Cooper SC, Wood NJ, Ho J, Quinn HE, et al. Uptake of influenza vaccine by pregnant women: a cross-sectional survey. *Med J Aust*. 2013;198:373-5.

149. Mouzoon ME, Munoz FM, Greisinger AJ, Brehm BJ, Wehmanen OA, Smith FA, et al. Improving Influenza Immunization in Pregnant Women and Healthcare workers. *Am J Manag Care*. 2010;16:209-16.
150. Panda B, Stiller R, Panda A. Influenza vaccination during pregnancy and factors for lacking compliance with current CDC guidelines. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24:402–6.
151. Ahluwalia IB, Jamieson DJ, Rasmussen SA, D'Angelo D, Goodman D, Kim H. Correlates of Seasonal Influenza Vaccine Coverage Among Pregnant Women in Georgia and Rhode Island. *Obstet Gynecol* 2010;116:945-55.
152. Bodeker B, Betsch C, Wichmann O. Skewed risk perceptions in pregnant women: the case of influenza vaccination. *BMC Public Health*. 2015;16:1308.

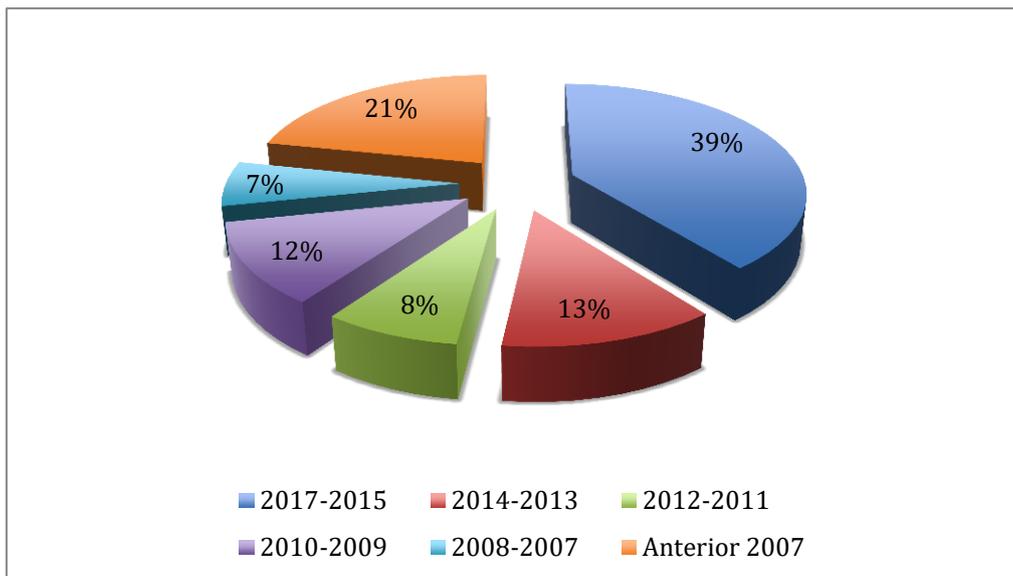
CAPÍTULO 8

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



BIBLIOMETRÍA

AÑO DE PUBLICACIÓN DE LAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



TIPOS DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. PUBLICACIONES EN REVISTAS INTERNACIONALES:
95 Referencias (62,5%)

2. PUBLICACIONES EN REVISTAS NACIONALES:
17 Referencias (11,1%)

3. INFORMACIÓN OBTENIDA A TRAVES DE PÁGINAS WEB:
Datos epidemiológicos (OMS, Ministerio de Sanidad, Ministerio de Trabajo, Boletines epidemiológicos); Guías clínicas y protocolos
32 Referencias (21,1%)

4. OTROS:
8 Referencias (5,3%)

CAPÍTULO 9



ANEXO 1

Calendario de vacunación para adultos en Los Estados Unidos. 2016. Centers for Disease Control and Prevention (C.D.C)

Recommended Adult Immunization Schedule—United States - 2016

Note: These recommendations must be read with the footnotes that follow containing number of doses, intervals between doses, and other important information.

Figure 1. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, by vaccine and age group¹

VACCINE ▼	AGE GROUP ►	19-21 years	22-26 years	27-49 years	50-59 years	60-64 years	≥ 65 years	
Influenza ^{2,2}		1 dose annually						
Tetanus, diphtheria, pertussis (Td/Tdap) ^{3,3}		Substitute Tdap for Td once, then Td booster every 10 yrs						
Varicella ^{4,4}		2 doses						
Human papillomavirus (HPV) Female ^{5,5}		3 doses						
Human papillomavirus (HPV) Male ^{5,5}		3 doses						
Zoster ^{6,6}						1 dose		
Measles, mumps, rubella (MMR) ^{7,7}		1 or 2 doses depending on indication						
Pneumococcal 13-valent conjugate (PCV13) ^{8,8}							1 dose	
Pneumococcal 23-valent polysaccharide (PPSV23) ^{8,8}		1 or 2 doses depending on indication					1 dose	
Hepatitis A ^{9,9}		2 or 3 doses depending on vaccine						
Hepatitis B ^{10,10}		3 doses						
Meningococcal 4-valent conjugate (MenACWY) or polysaccharide (MPSV4) ^{11,11}		1 or more doses depending on indication						
Meningococcal B (MenB) ^{11,11}		2 or 3 doses depending on vaccine						
<i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) ^{12,12}		1 or 3 doses depending on indication						

*Covered by the Vaccine Injury Compensation Program

- Recommended for all persons who meet the age requirement, lack documentation of vaccination, or lack evidence of past infection; zoster vaccine is recommended regardless of past episode of zoster
- Recommended for persons with a risk factor (medical, occupational, lifestyle, or other indication)
- No recommendation

Report all clinically significant postvaccination reactions to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Reporting forms and instructions on filing a VAERS report are available at www.vaers.hhs.gov or by telephone, 800-822-7967.

Information on how to file a Vaccine Injury Compensation Program claim is available at www.hrsa.gov/vaccinecompensation or by telephone, 800-338-2382. To file a claim for vaccine injury, contact the U.S. Court of Federal Claims, 717 Madison Place, N.W., Washington, D.C. 20005; telephone, 202-357-6400.

Additional information about the vaccines in this schedule, extent of available data, and contraindications for vaccination is also available at www.cdc.gov/vaccines or from the CDC-INFO Contact Center at 800-CDC-INFO (800-232-4636) in English and Spanish, 8:00 a.m. - 8:00 p.m. Eastern Time, Monday - Friday, excluding holidays.

Use of trade names and commercial sources is for identification only and does not imply endorsement by the U.S. Department of Health and Human Services.

The recommendations in this schedule were approved by the Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Family Physicians (AAFP), the American College of Physicians (ACP), the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and the American College of Nurse-Midwives (ACNM).

ANEXO 2

Calendario de Vacunación para adultos 2016. Dirección general de atención primaria. Servicio madrileño de salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

CALENDARIO DE VACUNACIONES PARA ADULTOS
 Recomendaciones por vacuna e indicación médica o de otra índole

Vacuna	• Inmunocompromiso (excluida infección VIH)	• Diabetes • Cardiopatía • Enf. pulmonar crónica	• Asplenia (incluyendo esplenectomía selectiva) y deficiencias de los componentes finales del complemento.	• Enf. hepática crónica, receptores de factores de coagulación. • Alcoholismo.	• Insuficiencia renal • Enf. renal terminal, receptores de hemodiálisis.	• Infección VIH	• Personas con múltiples parejas sexuales • Usuarios de drogas por vía parenteral	• Profesionales sanitarios	• Contactos familiares y cuidadores de inmunodeprimidos.	• Embarazo	Viajeros**	• Mujeres hasta 45 años conizadas por neoplasia cervical intraepitelial de alto grado CIN 2 o superior	
TÉTANOS Y DIFTERIA DE ADULTO (a)	Personas vacunadas en la infancia (6 dosis) 1 dosis de recuerdo en torno a los 60 años. Personas primovacunadas en la edad adulta (3 dosis: 0, 1, 6-12 meses), 2 dosis de recuerdo con un intervalo de 10 años												
TÉTANOS, DIFTERIA Y TOS FERINA DE ADULTO (a*)	-												
SARAMPIÓN, PAPERAS Y RUBÉOLA (b)	1 ó 2 dosis*												
HEPATITIS B (c)	3 dosis (0, 1, 6 meses)			3 dosis (0, 1, 6 meses)				3 dosis (0, 1, 6 meses)					
MENINGOCOCO C (d)	1 dosis		1 dosis	1 dosis									
MENINGOCOCO B (e)	2 dosis		2 dosis	2 dosis									
GRIPE (f)	1 dosis anual					1 dosis anual	1 dosis anual			1 dosis anual			
NEUMOCÓCICA CONJUGADA 13v (g)	1 dosis	1 dosis	1 dosis				1 dosis						
NEUMOCÓCICA POLISACÁRIDA 23v (h)	1 dosis												
HEPATITIS A (i)	2 dosis (0, 6 meses-5 años)			2 dosis (0, 6 meses-5 años)				2 dosis (0, 6 meses-5 años)			2 dosis (0, 6 meses-5 años)		2 dosis (0, 6 meses-5 años)
VARICELA (j)	2 dosis (0, 4-8 semanas)*												
H. influenzae tipo b (k)	1 dosis		1 dosis	1 dosis									
VIRUS PAPILOMA HUMANO (l)	-												
	3 dosis (0, 1-2, 6 meses)												

*No administrar la vacuna TV (ni otras vacunas que contengan el virus del sarampión) ni la vacuna frente a varicela a personas infectadas por el VIH con inmunosupresión grave (CD4<200/μl). Los pacientes con cáncer y tratamiento inmunosupresor pueden recibir la vacuna triple vírica y la varicela, cuando estén indicadas, a partir de 6 meses después de finalizar el tratamiento.
 ** Otras vacunas que pueden estar indicadas en vacunación del viajero: fiebre amarilla, Vacuna frente a meningococo tetravalente conjugada ACYW, polio, fiebre tifoidea, encefalitis japonesa, encefalitis cerebrospinal, cólera, raba.



ANEXO 3

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN A LAS PACIENTES

TÍTULO COMPLETO: “Niveles de anticuerpos frente a enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación y con impacto en la salud infantil en embarazadas de la Comunidad Autónoma de Madrid”

Investigadores: Dra. Ana María Méndez Echevarría. Dra. María De la Calle Fernández-Miranda.

INTRODUCCIÓN

Este documento contiene información sobre un proyecto de investigación en el que se le ha propuesto participar y que trata de estudiar los niveles de anticuerpos en suero y en leche materna frente a Sarampión, Rubeola, Varicela y Tos ferina en embarazadas.

El estudio pretende conocer el grado de susceptibilidad materna a padecer infecciones específicas prevenibles por vacunación, y el potencial de protección inmunológica pasiva de la leche materna frente a estas infecciones, y en base a ello se orientarán estrategias preventivas futuras dirigidas a reducir la morbi-mortalidad en las embarazadas y sus recién nacidos.

- **Lea detenidamente la información que a continuación le detallamos, consulte con quien crea necesario y pregunte cualquier duda.**
- **Su participación en el estudio sólo es posible si entiende perfectamente el objetivo, justificación, procedimientos, riesgos y derechos contemplados en esta hoja de información.**

OBJETIVOS

El objetivo del estudio es: conocer los niveles de anticuerpos en suero y leche materna frente a Rubeola, Sarampión, Varicela y Tos ferina, para evaluar

el grado de protección frente a estas enfermedades, en las embarazadas y en sus recién nacidos.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

En el estudio van a participar madres sanas.

En el estudio no pueden participar Madres con embarazo de alto riesgo y/o enfermedades crónicas que pudiesen interferir con la producción de anticuerpos. La participación en el estudio, cuya duración es de 9 meses, se llevará a cabo de la siguiente manera:

Durante el estudio se tomarán muestras de sangre de las embarazadas y del calostro posterior al parto. La toma de muestras de sangre se hará coincidiendo con otra extracción de las programadas en el seguimiento habitual del embarazo. Estas muestras se manejarán con la más estricta garantía de confidencialidad.

RIESGOS

Los inherentes a toma de muestras de material biológico.

PARTICIPACIÓN / RETIRADA VOLUNTARIA DEL ESTUDIO

Su participación en este estudio es voluntaria y si decide no participar usted no tendrá ningún perjuicio con respecto a los cuidados médicos que requiera. Si usted está participando y a lo largo del estudio decide retirar su consentimiento tampoco sufrirá ningún perjuicio en los cuidados médicos que precise. Asimismo, las pacientes podrán ser retiradas del estudio, sin su consentimiento, si el investigador considera que es preferible para su salud o bienestar.

Es posible que de su participación en este estudio usted no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, otros pacientes podrán beneficiarse de los resultados que se puedan obtener.

PREGUNTAS E INFORMACIÓN

Cualquier nueva información referente al Estudio que se descubra mientras dure la participación, será debidamente comunicada y se dará la oportunidad de interrumpir el estudio.

En caso de dudas sobre el estudio o sus derechos, podrá contactar con la Dra. Ana María Méndez Echevarría o cualquiera de los médicos del equipo de investigación en el teléfono 917277201, 917277479, 7227443.

COMPENSACIÓN POR PARTICIPACIÓN (sólo si es aplicable)

No aplica.

PUBLICIDAD DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos podrán ser publicados en revistas, publicaciones y congresos médicos, siempre manteniendo la confidencialidad de los datos personales de los participantes.

REVISIÓN ÉTICA

El protocolo del estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica (CEIC) del Hospital La Paz.

Firma del Paciente

Por el Equipo Investigador

Nombre

Dr/a.

Fecha:

Fecha:

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Estudio: “Niveles de anticuerpos frente a enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación y con impacto en la salud infantil en embarazadas de la Comunidad Autónoma de Madrid”

Yo (nombre y apellidos):

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

FECHA:

FECHA:

ANEXO 4

Formulario de recogida de datos (Prenatal)

Caso N°: _____ Alto riesgo obstétrico: No ___ Si ___ (Dx) _____

Edad materna: _____ Peso previo al embarazo: _____ Talla: _____ IMC: _____

Lugar de nacimiento: _____ Procedencia: _____ Profesión: _____

Nº de Gesta: _____ Abortos: _____ Nacidos vivos: _____ Edades: _____ Sexo: _____

Edad de hijos nacidos y estado vacunal de los mismos: _____

Historia previa de vacunación: _____

Comunidad o País donde fue vacunada: _____

Antecedentes personales de enfermedad: _____

Serología positiva en test serológicos previos: _____

Uso de cortico-esteroides, derivados hemáticos y/o inmunoglobulinas: _____

Enfermedades exantemáticas en la infancia: _____

ANEXO 5

Formulario de recogida de datos (postparto)

Fiebre durante la gestación: SI__NO__

Exantema durante la gestación: SI__NO__

Tos de ≥ 3 semanas en la madre o contactos intradomiciliarios: SI:___ NO:___

Contacto conocido con Sarampión, Rubeola, Varicela, Tos ferina: SI:___NO:___

Especifique:_____

Edad gestacional: _____ Fecha de parto: _____ Tipo de parto: _____

Peso al nacer: _____ Talla al nacer: _____ Sexo: _____

Lactancia materna: SI_____ NO_____ TIEMPO_____

ANEXO 6



INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de las investigadores María De la Calle Fdez-Miranda del Servicio de Ginecología del Hospital Maternal del Hospital Universitario "La Paz" y Ana María Méndez Echevarría del Servicio de Pediatría General del Hospital Infantil del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **"NIVELES DE ANTICUERPOS FRENTE A ENFERMEDADES INFECCIOSAS PREVENIBLES POR VACUNACIÓN Y CON IMPACTO EN LA SALUD INFANTIL EN EMBARAZADAS DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID"**, Versión 2 de 8 de Abril de 2014, código HULP: PI-1673

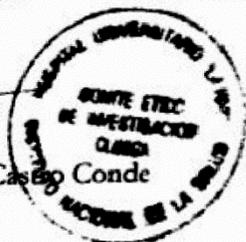
y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado (versión 2 de 8 Abril 2014) y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por las investigadores María De la Calle Fdez-Miranda del Servicio de Ginecología del Hospital Maternal del Hospital Universitario "La Paz" y Ana María Méndez Echevarría del Servicio de Pediatría General del Hospital Infantil del Hospital Universitario "La Paz" como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 10 de Abril de 2014

Firmado:
D^a Almudena Castro Conde



ANEXO 7

Cronograma de actividades

1. Revisión bibliográfica: Enero a Febrero 2014.

2. Elaboración de marco teórico: Marzo a Abril 2014.

3. Recolección de datos: Mayo 2014 a Abril 2015.

4. Procesamiento de datos: Mayo 2015 a Enero 2016.

5. Redacción del borrador: Febrero 2016.

6. Revisión del borrador: Agosto 2016.

7. Presentación del Informe: Enero 2017.

CAPÍTULO 10

NIVELES DE ANTICUERPOS FRENTE A ENFERMEDADES INFECCIOSAS PREVENIBLES POR VACUNACIÓN Y CON IMPACTO EN LA SALUD INFANTIL, EN EMBARAZADAS DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.

Introducción: Las gestantes son vulnerables a infecciones prevenibles por vacunas que pudiesen suponer un riesgo para su salud y la de sus hijos. La seroprotección de la mujer embarazada puede cambiar en función del momento en que se vacunó, del país y/o comunidad autónoma donde recibió las vacunas, de su edad, así como de los cambios en las políticas y estrategias vacunales. Del estatus inmunológico de la gestante dependerá su susceptibilidad frente a enfermedades, así como de la transferencia transplacentaria de anticuerpos específicos al feto, lo que tendría un papel esencial en la protección del recién nacido durante las primeras semanas de vida, etapa en la que las infecciones son con frecuencia severas y asociadas con alta morbimortalidad, tiempo en el que el recién nacido aún no está protegido hasta que recibe la primovacunación. La vacunación en la embarazada está siendo considerada como una intervención potencial para prevenir enfermedades en la gestante y/o en el recién nacido, como en el caso de la Gripe y de la Tos ferina, en las cuales no hay otra forma eficaz de proteger a los lactantes, ya que la vacuna de gripe no puede ser aplicada en menores de 6 meses y en el caso de la tos ferina, no se alcanzan anticuerpos protectores hasta haber recibido al menos 2 a 3 dosis de la vacuna específica frente a esta enfermedad. Cabe resaltar que para el momento en el que se realizó este estudio, aún no estaba implementada la vacunación rutinaria de Tdpa en la embarazada en la CAM, y que se había producido un pico en la incidencia de casos de tos ferina, especialmente en menores de 6 meses en esta Comunidad.

Material y métodos: Estudio prospectivo de casos incidentes, que incluyó a todas las embarazadas que aceptaron participar, independientemente de su procedencia, siempre que se encontraran en el tercer trimestre de gestación, procedentes de la consulta prenatal del Hospital La Paz y del Centro de

Especialidades de Peña Grande en Madrid, desde Abril 2014 hasta Marzo 2015. Se excluyeron pacientes inmunodeprimidas o con alteración en la producción de anticuerpos. Se midieron anticuerpos IgG frente a sarampión, varicela y tos ferina, así como de rutina IgG de rubeola y HBsAg de hepatitis B. Se registraron variables maternas como edad, IMC, procedencia, profesión, hijos previos, sus edades y estado vacunal, historia de vacunación materna, enfermedades infecciosas pasadas por la madre prevenibles por vacunación, tos crónica, exantema febril y/o contacto con enfermos de varicela, rubeola, sarampión o tos ferina durante el embarazo. Posterior al parto, se realizó encuesta sobre el tipo de lactancia que estaban recibiendo los recién nacidos.

Resultados: Se ofreció participar en el estudio a 187 pacientes, de las cuales 3 se negaron. Posteriormente, hubo 21 casos de pérdidas por continuar seguimiento de su embarazo en otros centros. Finalmente, se incluyeron 163 gestantes, a las que se les pudo recoger datos epidemiológicos. El rango de edad materna más frecuente fue de 30-34 años (40,51%), con edad media de $34,27 \pm 4,39$ años; La media de IMC de las embarazadas fue de $23,04 \pm 4,13$, con mediana de 21,8. Treinta y tres gestantes (20,75%) pertenecían a alguna profesión sanitaria. Noventa y una embarazadas (55,83%) eran nacidas en Madrid, 35 gestantes (21,47%) procedían de otras comunidades españolas y 37 (22,7%) nacieron fuera de España. Setenta y cuatro embarazadas eran primigestas (45,40%) y 89 tenían embarazos previos, (54,60%). Treinta y seis embarazadas (53,73%) tenían hijos menores de 2 años y 19 gestantes (28,36%) con niños de 3-5 años de edad. Ciento doce gestantes (68,7%) afirmaron que habían tenido varicela en la infancia, 48 mujeres (29,4%) respondieron que habían pasado sarampión, 26 embarazadas (15,95%) recordaban haber padecido rubeola y 8 madres (4,9%) recordaban haber tenido tos ferina en el pasado. En 4 casos (2,5%) afirmaron haber tenido tos crónica durante el embarazo. Ninguna de las embarazadas afirmó haber tenido erupción febril durante la gestación. La edad gestacional media de los casos fue de 40 semanas (rango 32-42 semanas) y 27/160 (16,88%) nacieron antes de las 37 semanas de gestación. De un total de 150 pacientes, 95,3% eran

inmunes a rubeola y de 158 gestantes 3,16% eran portadoras de hepatitis B. Se investigó inmunidad frente a sarampión y varicela en 81 pacientes escogidas al azar, de las cuales 86,42% eran inmunes a sarampión y 92,59% eran inmunes a varicela. Ciento cuarenta y tres gestantes (87,7%) fueron negativas para anticuerpos frente a *Bordetella pertussis* (IgG-PT), considerando como valor positivo >45 FDA UI/ml. Solo 21 gestantes (13,21%) se vacunaron de antigripal durante el embarazo, 5 de las cuales (23,8%) eran de profesión sanitaria. Once mujeres (6,92%) se vacunaron de Tdpa durante la gestación, de las cuales 7 eran sanitarias y 1 familiar de pediatra. Las mujeres de profesión sanitaria se vacunaron más de tos ferina de forma significativa. El 43,1% de los niños de esta serie recibieron lactancia materna durante al menos 6 meses, siendo la lactancia más prolongada de forma significativa en mujeres no europeas.

Conclusiones: La mayoría de las gestantes incluidas en esta investigación fueron españolas y presentaban elevados niveles de anticuerpos frente a rubeola, sarampión y varicela, superiores al 85%. Un elevadísimo porcentaje de mujeres son seronegativas frente a IgG Anti-PT, incluso las mujeres más jóvenes, lo que justifica la vacunación sistemática en las embarazadas. Las mujeres inmigrantes procedentes de Europa del Este y África presentaron baja protección frente a rubeola. Se recomienda por tanto mantener la serología en el cribado prenatal, dado que aún existen casos de embarazadas seronegativas, especialmente en población inmigrante. Solo 5 mujeres presentaron HBsAg positivo (3,16%), pero el 80% de ellas (4/5) eran inmigrantes procedentes de Asia, Latinoamérica, África y Este de Europa. El porcentaje de vacunación frente a gripe fue muy bajo globalmente en las embarazadas. Las mujeres de profesión sanitaria se vacunaron más de tos ferina que el resto de mujeres, de forma significativa.

Un elevado porcentaje de los niños recibieron lactancia materna durante al menos 6 meses, y las madres no europeas mantuvieron la lactancia materna durante más tiempo. El alto porcentaje de madres que dieron leche materna podría ser un hecho muy positivo en el caso de que se pudiera mejorar la cobertura vacunal frente a tos ferina y gripe en gestantes.

Conocer el estado inmunológico frente a infecciones prevenibles por vacunación de la población de mujeres fértiles españolas e inmigrantes, podría ayudar a proponer y mejorar estrategias de protección de la salud de la gestante y su hijo. Las recomendaciones de vacunación durante la gestación deben actualizarse periódicamente, así como diseñar estrategias para difundirlas y eliminar las barreras para su cumplimiento.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA