



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma  
de Barcelona

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva

**Inmunización materna:  
cobertura de vacunación antigripal y morbilidad asociada a la  
gripe en gestantes en Cataluña. El papel de los ginecólogos-  
obstetras y las matronas en la promoción de la inmunización  
materna**

**Maternal immunization:  
influenza vaccination uptake and influenza-associated morbidity among  
pregnant women in Catalonia. The role of obstetricians-gynecologists  
and midwives in promoting maternal immunization**

Tesis por compendio de publicaciones presentada para optar al título de doctora  
con mención internacional por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública

Doctoranda

**Luz María Vilca Yengle**

Directoras de la tesis

**Prof. Magda Campins Martí**

**Dra. Concepción Violán Fors**

**Barcelona 2018**

A Luz María, Miguel Ángel, Lorenzo y Lisa

# 1. ÍNDICE GENERAL

1. ÍNDICE GENERAL
2. ABREVIATURAS
3. RESUMEN
4. ABSTRACT
5. INTRODUCCIÓN
  - 5.1. Inmunización materna
    - 5.1.1. Generalidades
    - 5.1.2. Evolución histórica
    - 5.1.3. Inmunidad y embarazo
      - 5.1.3.1. El sistema inmunitario durante el embarazo
      - 5.1.3.2. Mecanismo de transferencia transplacentaria de anticuerpos
      - 5.1.3.3. Respuesta inmunitaria a la vacunación durante el embarazo
      - 5.1.3.4. Interferencia entre los anticuerpos maternos y la respuesta inmunitaria en el recién nacido
  - 5.2. Vacunas y su uso durante el embarazo
    - 5.2.1. Generalidades
    - 5.2.2. Vacunas recomendadas a todas las gestantes
      - 5.2.2.1. Vacuna antitetánica
      - 5.2.2.2. Vacuna antigripal
        - 5.2.2.2.1. El virus de la gripe. Presentación clínica y carga de la enfermedad
        - 5.2.2.2.2. Efectos del virus de la gripe en gestantes y en recién nacidos
        - 5.2.2.2.3. Morbilidad y mortalidad asociadas a la gripe en gestantes, recién nacidos y lactantes
          - 5.2.2.2.3.1. Morbilidad y mortalidad asociadas a la gripe pandémica en gestantes
          - 5.2.2.2.3.2. Morbilidad y mortalidad asociadas a la gripe estacional en gestantes
          - 5.2.2.2.3.3. Mortalidad y mortalidad asociadas a la gripe en neonatos y lactantes
        - 5.2.2.2.4. Características de la vacuna antigripal
        - 5.2.2.2.5. Inmunogenicidad de la vacuna antigripal durante el embarazo
        - 5.2.2.2.6. Eficacia y efectividad de la vacunación materna antigripal en gestantes, recién nacidos y lactantes
          - 5.2.2.2.6.1. Eficacia y efectividad de la vacunación materna antigripal en gestantes
          - 5.2.2.2.6.2. Eficacia y efectividad de la vacunación materna antigripal en recién nacidos y lactantes
        - 5.2.2.2.7. Seguridad de la vacuna antigripal durante el embarazo
        - 5.2.2.2.8. Coberturas de vacunación antigripal en gestantes

- 5.2.2.3. Vacuna frente a la tosferina
  - 5.2.2.3.1. La tosferina y su presentación clínica
  - 5.2.2.3.2. Morbilidad y mortalidad asociadas a la tosferina en recién nacidos y lactantes
  - 5.2.2.3.3. Características de la vacuna frente a la tosferina
  - 5.2.2.3.4. Inmunogenicidad de la vacuna frente a la tosferina durante el embarazo
  - 5.2.2.3.5. Efectividad de la vacunación frente a la tosferina durante el embarazo
  - 5.2.2.3.6. Seguridad de la vacunación frente a la tosferina durante el embarazo
  - 5.2.2.3.7. Coberturas de vacunación frente a la tosferina en gestantes
- 5.3. Barreras y factores facilitadores de los programas de inmunización materna
  - 5.3.1. Barreras y factores facilitadores en gestantes
  - 5.3.2. Barreras y factores facilitadores en los profesionales de atención materna
  - 5.3.3. Otras barreras en relación con la inmunización materna e intervenciones para mejorar las coberturas vacunales en gestantes
- 5.4. Perspectivas futuras
  - 5.4.1. Nuevas vacunas en desarrollo de interés en inmunización materna
    - 5.4.1.1. Estreptococo del grupo B
    - 5.4.1.2. Virus respiratorio sincitial
- 6. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS
  - 6.1. Justificación
  - 6.2. Hipótesis de trabajo
  - 6.3. Objetivos generales
  - 6.4. Objetivos específicos
- 7. MÉTODO
  - 7.1. Fuentes de información
    - 7.1.1. Base de datos generada a partir de la historia clínica informatizada eCAP (estación Clínica de Atención Primaria) de Cataluña
    - 7.1.2. Base de datos de altas hospitalarias de Cataluña
  - 7.2. Cobertura de vacunación antigripal en las gestantes de Cataluña
  - 7.3. Conocimientos, actitudes y prácticas respecto a la inmunización materna en los trabajadores de atención materna de Cataluña
  - 7.4. Morbilidad asociada a la gripe en gestantes de Cataluña
- 8. RESULTADOS
  - Artículo 1
  - Artículo 2
  - Artículo 3
  - Artículo 4

## 9. DISCUSIÓN

9.1. Cobertura de vacunación antigripal y factores predictores de vacunación en gestantes de Cataluña

9.2. Conocimientos, actitudes y prácticas de los ginecólogos-obstetras y las matronas de Cataluña respecto a la inmunización materna

9.3. Morbilidad asociada a la gripe en gestantes de Cataluña

## 10. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

## 11. CONCLUSIONES

## 12. CONCLUSIONS

## 13. AGRADECIMIENTOS

## 14. BIBLIOGRAFÍA

## 15. ANEXOS

15.1. Otras publicaciones de la doctoranda relacionadas con el tema de la tesis doctoral

15.2. Experiencias de la doctoranda como docente relacionadas con el tema de la tesis doctoral

15.3. Comunicaciones en cursos y congresos

15.4. Rotaciones internacionales

15.5. Reconocimientos y premios

15.6. Otras actividades de la doctoranda relacionadas con la tesis doctoral

## 16. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Hitos históricos en el desarrollo de la inmunización materna

Tabla 2. Vacunas indicadas en el embarazo y el puerperio según las condiciones de riesgo en España

Tabla 3. Principales estudios publicados sobre hospitalizaciones relacionadas con la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 en gestantes

Tabla 4. Principales estudios publicados sobre morbilidad asociada a la gripe estacional en gestantes en Norteamérica y Europa

Tabla 5. Ensayos clínicos de eficacia de la vacunación antigripal en gestantes y en recién nacidos

Figura 1. Objetivos de la inmunización materna según la patogénesis de las enfermedades infecciosas

Figura 2. Coberturas vacunales frente a la gripe en gestantes en Europa según países y temporadas de gripe

Figura 3. Componentes necesarios para implementar una plataforma de inmunización materna

## 2. ABREVIATURAS

<b>ACIP</b>	Advisory Committee on Immunization Practices
<b>ACOG</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>ASSIR</b>	Atención a la Salud Sexual y Reproductiva
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>AS03</b>	Adyuvante vacunal que consiste en una emulsión de aceite en agua que contiene escualeno, vitamina E y otras sustancias
<b>BPN</b>	Bajo peso al nacer
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>CIE-9</b>	Clasificación Internacional de Enfermedades, 9. <sup>a</sup> edición
<b>CIE-9-MC</b>	Clasificación Internacional de Enfermedades, 9. <sup>a</sup> edición, Modificación Clínica
<b>CIE-10</b>	Clasificación Internacional de Enfermedades, 10. <sup>a</sup> edición
<b>CMBD</b>	Conjunto Mínimo Básico de Datos
<b>CMBD-AH</b>	Conjunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias
<b>CRM197</b>	Toxina diftérica mutante con la que se conjugan ciertas vacunas
<b>DT</b>	Difteria y tétanos
<b>dT</b>	Difteria de baja carga y tétanos
<b>DTPa</b>	Difteria, tétanos y tosferina acelular
<b>DTPc</b>	Difteria, tétanos y tosferina de células completas
<b>dTpa</b>	Difteria (baja carga), tétanos y tosferina acelular (baja carga)
<b>dTpa-polio</b>	Difteria (baja carga), tétanos, tosferina acelular (baja carga) y poliomielitis
<b>EAP</b>	Equipos de atención primaria
<b>eCAP</b>	Estación Clínica de Atención Primaria
<b>ECDC</b>	Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades
<b>EIP</b>	Emerging Infections Program

<b>ERF</b>	Enfermedad respiratoria febril
<b>FcRn</b>	Receptor neonatal para la porción Fc de las inmunoglobulinas
<b>GAIA</b>	Global Alignment of Immunization safety Assessment in pregnancy
<b>HA</b>	Hemaglutinina
<b>HAF</b>	Hemaglutinina filamentosa
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IC95%</b>	Intervalo de confianza al 95%
<b>ICS</b>	Institut Català de la Salut
<b>IFN</b>	Interferón
<b>IgA</b>	Inmunoglobulina A
<b>IgG</b>	Inmunoglobulina G
<b>ILI</b>	<i>Influenza like illness</i>
<b>IAVRB</b>	Infecciones agudas de vías respiratorias bajas
<b>JCVI</b>	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
<b>MF59</b>	Emulsión oleoacuosa con escualeno
<b>NA</b>	Neuraminidasa
<b>NK</b>	<i>Natural killer</i>
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PCR</b>	<i>Polymerase chain reaction</i>
<b>PEG</b>	Pequeño para la edad gestacional
<b>PMSS</b>	Pregnancy Mortality Surveillance System
<b>SAGE</b>	Strategic Advisory Group of Experts
<b>SIDIAP</b>	Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria
<b>SGB</b>	Estreptococo del grupo B
<b>RR</b>	Riesgo relativo

<b>RTI</b>	Razón de tasas de incidencia
<b>RTIa</b>	Razón de tasas de incidencia ajustada
<b>TESSy</b>	The European Surveillance System
<b>TT</b>	Toxoide tetánico
<b>TP</b>	Toxina pertúsica
<b>UCI</b>	Unidad de cuidados intensivos
<b>UNICEF</b>	United Nations Children's Fund
<b>VGA</b>	Vacuna de la gripe de virus vivos atenuados
<b>VGI</b>	Vacuna de la gripe de virus inactivados
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VRS</b>	Virus respiratorio sincitial

### 3. RESUMEN

**Antecedentes:** La inmunización materna puede proporcionar una importante protección frente a diversas enfermedades infecciosas no solo a la mujer y al feto, sino también al recién nacido y al lactante durante los primeros meses de vida. Por este motivo, es una estrategia innovadora y de impacto en la reducción de la morbimortalidad tanto materna como neonatal e infantil. **Objetivo:** Estimar las coberturas de vacunación antigripal y la tasa de hospitalizaciones y de visitas ambulatorias por problemas cardiorrespiratorios atribuibles a la gripe en las gestantes de Cataluña durante las temporadas gripales de 2008-2009 a 2012-2013, y determinar los conocimientos y las prácticas de los ginecólogos-obstetras y las matronas respecto a la vacunación contra la gripe y la tosferina en las embarazadas. **Método:** Se han realizado cuatro estudios. El primero consistió en determinar las coberturas vacunales frente a la gripe en una cohorte de base poblacional formada por gestantes que realizaron el control prenatal en el Institut Català de la Salut entre los años 2008 y 2013. Las coberturas vacunales se estimaron utilizando el método clásico (número de mujeres vacunadas respecto al total de mujeres que estuvieron embarazadas durante el periodo de estudio) y, como método adicional, el cálculo de la densidad de incidencia de la vacunación. El segundo es un estudio transversal realizado mediante una encuesta anónima dirigida a los ginecólogos-obstetras y las matronas que trabajaban en los servicios de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva de Atención Primaria de Cataluña en 2014, para explorar los conocimientos, las actitudes y las prácticas en relación con la inmunización materna. En el tercer estudio se estimaron las tasas de hospitalización y las tasas de visitas ambulatorias debidas a procesos respiratorios y cardiacos en una cohorte de gestantes de base poblacional de Cataluña durante tres periodos (periodo no gripal, periodo de gripe no epidémica y periodo de gripe epidémica) y en cada uno de los tres trimestres del embarazo. Se realizó la comparación de la tasa de dichos eventos clínicos durante el periodo de gripe epidémica con los otros dos periodos de estudio, así como durante cada uno de los

trimestres del embarazo, frente a las tasas en dichas mujeres en el año previo al embarazo. Finalmente, el cuarto estudio consistió en una revisión narrativa del papel de los profesionales de atención materna en la vacunación de las embarazadas. **Resultados:** Las coberturas de vacunación antigripal estacional de 2008-2009 a 2012-2013 fueron del 3,7%, 5,2%, 4,8%, 5,6% y 4,6%, respectivamente, y para la vacunación en temporada pandémica fue del 8,3%. Las *hazard ratios* de vacunación comparando las gestantes previamente vacunadas con las no vacunadas fueron de 10 al inicio y 1,3 al final de las campañas de vacunación frente a gripe estacional; al comparar el segundo y el tercer trimestres frente al primer trimestre fueron de 2,8 y 2,3, respectivamente, al inicio de las campañas de vacunación. Las principales barreras identificadas entre los ginecólogos-obstetras y las matronas de Cataluña en cuanto a la inmunización materna fueron el temor a posibles efectos adversos de la vacuna (25,6%) y la falta de hábito en la administración de vacunas (24,6%). Durante las temporadas de «gripe epidémica», la tasa de visitas ambulatorias fue más alta en gestantes en el primer y el segundo trimestres del embarazo (131 y 153 por 10.000 mujeres-mes, respectivamente) en comparación con las mismas temporadas en el año previo al embarazo (113,2 por 10.000 mujeres-mes). De manera similar, la tasa de hospitalizaciones fue más alta en gestantes en el tercer trimestre (1,6 por 10.000 mujeres-mes) que antes de la gestación (0,8 por 10.000 mujeres-mes). La comorbilidad estuvo asociada a una mayor tasa de ambos eventos clínicos. **Conclusión:** La gripe se asocia a una mayor carga de visitas y hospitalizaciones en las mujeres embarazadas en comparación con las no embarazadas en Cataluña. Sin embargo, las coberturas de vacunación antigripal en gestantes son muy bajas. Es necesario mejorar la formación de los ginecólogos-obstetras y matronas, e incorporar la inmunización materna como parte de los objetivos de un adecuado control prenatal.

#### 4. ABSTRACT

**Background:** Maternal immunization can provide significant protection against several infectious diseases not only to the woman and the fetus, but also to the newborn and the infant during the first months of life. For this reason, it provides an innovative strategy with a significant impact on reducing maternal morbidity and mortality as well as neonatal and infant morbidity and mortality.

**Objective:** This doctoral thesis aimed to estimate the coverage of influenza vaccination and the rate of hospitalizations and outpatient visits attributable to influenza in pregnant women in Catalonia during the influenza seasons from 2008-2009 to 2012-2013. We also determined the knowledge and practices of obstetricians and midwives regarding influenza and pertussis vaccination among pregnant women. **Method:** Four studies were carried out. The first study consisted of estimating vaccination coverage against influenza in a population-based cohort of pregnant women under prenatal care at the Catalan Health Institute from 2008 to 2013. Vaccination coverage was estimated using the "classic" method (number of women vaccinated with respect to all women who were pregnant during the study period) and as an additional method, the calculation of the vaccination incidence density. The second study is a cross-sectional anonymous survey for obstetricians-gynecologists and midwives who worked in the Attention to Sexual and Reproductive Health Service of Primary Care of Catalonia during 2014 to explore knowledge, attitudes and practices regarding maternal immunization. In the third study, we estimated the hospitalization rates and ambulatory visit rates due to respiratory and cardiovascular illness in a population-based cohort of pregnant women in Catalonia during three periods (non-influenza period, non-epidemic influenza period, and epidemic influenza period) and during each trimester of pregnancy. In addition, we compared the rate of clinical events during the period of epidemic influenza versus the other study periods, as well as the rate of clinical events during each trimester of pregnancy versus the rates among non-pregnant

women. Finally, the fourth study consisted of a narrative review of the role of maternal care providers regarding maternal immunization. **Results:** Seasonal influenza vaccination coverage rates from 2008-09 to 2012-13 were 3.7%, 5.2%, 4.8%, 5.6% and 4.6%, and 8.3% during the influenza pandemic season. The hazard ratios for vaccination of previously vaccinated pregnant women versus non-previously vaccinated pregnant women were 10 at the start and 1.3 at the end of the seasonal influenza campaigns. Comparing the second and third gestational trimesters versus the first trimester, those figures were 2.8 and 2.3, respectively, at the start of the seasonal vaccination campaigns. The main barriers identified among obstetricians and midwives in Catalonia regarding maternal immunization were the concern related to potential adverse effects of vaccination (25.6%) and the lack of habit administering vaccines during pregnancy (24.6%). During the seasons of “epidemic influenza”, the rate of outpatient visits was higher among pregnant women during the first and second trimesters (131 and 153 per 10,000 woman-months, respectively) compared to non-pregnant women (113.2 per 10,000 woman-months). Similarly, the hospitalization rate was higher among pregnant women during third trimester (1.6 per 10,000 woman-months) versus non-pregnant women (0.8 per 10,000 woman-months). Comorbidity was associated with a higher rate of both clinical events among the study cohort of pregnant women. **Conclusion:** Influenza carries a greater burden of outpatient visits and hospitalizations among pregnant compared to non-pregnant women in Catalonia. However, influenza vaccine uptake among pregnant women is still very low. It is important to improve the training of obstetricians-gynecologists and midwives, as well as to integrate maternal immunization as part of an adequate antenatal care.

## 5. INTRODUCCIÓN

### 5.1. Inmunización materna

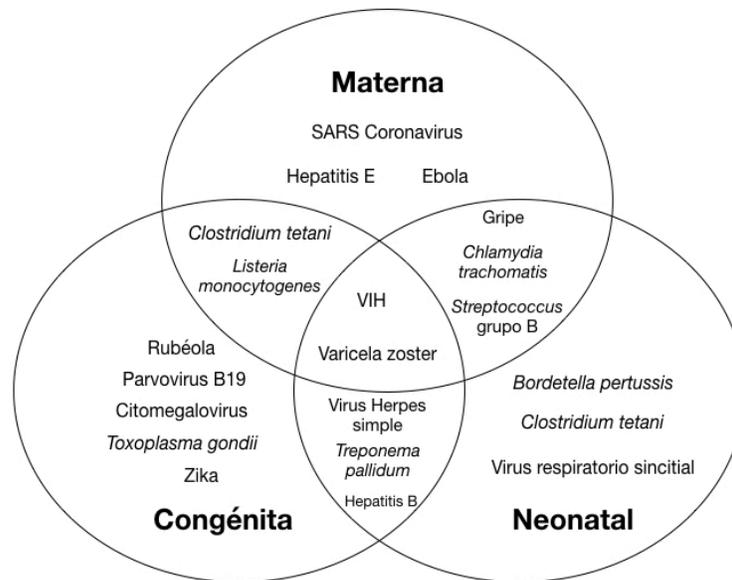
#### 5.1.1. Generalidades

A pesar de que en las últimas décadas se han hecho considerables progresos en la reducción de la mortalidad infantil, se estima que en 2017 fallecieron 6,3 millones de niños por enfermedades prevenibles. En ese mismo año, en todo el mundo, el 85% de las muertes infantiles (5,4 millones) ocurrieron en menores de 5 años, de las cuales el 47% (2,5 millones) se produjeron durante el primer mes de vida. Asimismo, los datos de mortalidad infantil proporcionados por el Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) muestran que en 2017, en comparación con el año 2000, la mortalidad global infantil en menores de 5 años se había reducido en casi un 60%, mientras que la mortalidad neonatal solo se redujo un 41% (1). Según datos oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre 2000 y 2006 más del 80% de la mortalidad neonatal se debió a tres causas: las complicaciones de la prematuridad, las muertes neonatales relacionadas con el parto (incluida la asfixia perinatal) y las infecciones neonatales. En relación con las enfermedades infecciosas, la neumonía y la sepsis representan el 22% de las muertes en los menores de 1 mes, y el tétanos neonatal el 2% (2). La necesaria atención que requiere la salud de los recién nacidos ha dado lugar a que varias organizaciones, que incluyen a la OMS y UNICEF, hayan propuesto el plan *Todos los Recién Nacidos*, un plan de acción para poner fin tanto a las muertes fetales como a las muertes de recién nacidos prevenibles (3). Se ha estimado que si para el año 2035 no se logran los objetivos propuestos en este plan, ello tendría como consecuencia alrededor de 116 millones de muertes fetales o neonatales potencialmente prevenibles, 99 millones de supervivientes con algún tipo de incapacidad y otros millones más que tendrían un incremento a largo plazo del riesgo de padecer enfermedades no transmisibles (4).

Asimismo, entre los *Objetivos de Desarrollo Sostenible* se incluye reducir la tasa de mortalidad materna global a menos de 70 por cada 100.000 nacidos vivos entre 2016 y 2030 (5). Si bien la mortalidad materna se ha reducido alrededor del 44% entre 1990 y 2015, las cifras estimadas todavía son inaceptablemente altas. En 2015 se estimaron unas 303.000 muertes de mujeres durante el embarazo y el parto, o en el puerperio (6). Las principales complicaciones causantes del 75% de las muertes maternas son las hemorragias graves durante el parto, las infecciones en el posparto, la hipertensión gravídica, las complicaciones en el parto y los abortos en condiciones no adecuadas. Las otras causas están asociadas a enfermedades como la malaria y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (7). En septiembre de 2010, el secretario de las Naciones Unidas, Banki Moon, puso en marcha la *Estrategia Mundial para la Salud de la Mujer y el Niño*, que en 2015 fue actualizada con el nombre de *Estrategia Mundial de la Mujer, el Niño y el Adolescente* e incluye una ambiciosa agenda de desarrollo sostenible hasta 2030. En el marco de esta nueva estrategia mundial y con la visión de lograr la consecución de los *Objetivos de Desarrollo Sostenible*, la inmunización materna constituye una de las intervenciones consideradas de alto rendimiento para la salud de la mujer y del niño (8). Adicionalmente, en 2015, el Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) de la OMS recalcó la importancia general de la plataforma de inmunización materna, y exhortó a la OMS a expresar su compromiso de construir una base de datos científicos para fortalecer la administración de vacunas durante el embarazo, pues ofrece grandes posibilidades para prevenir las infecciones en las gestantes y sus recién nacidos en todo el mundo (9). El SAGE alentó a la OMS a promover más estudios que aporten datos generalizables sobre las mejores maneras de integrar la inmunización materna en la atención prenatal sistemática, sobre todo en entornos de escasos recursos.

La inmunización materna tiene el potencial de proporcionar protección y reducir el riesgo de infecciones graves no solo en el recién nacido, mediante la transferencia de anticuerpos a través de la placenta, sino también en el lactante durante los primeros meses de vida. Asimismo, la inmunización materna puede proporcionar beneficios adicionales al prevenir muertes fetales y prematuridad asociados a causas infecciosas (10,11). En la figura 1 se describen algunas vacunas de importancia para la inmunización materna y los grupos prioritarios a proteger.

**Figura 1.** Objetivos de la inmunización materna según la patogénesis de las enfermedades infecciosas.



Categoría Infección	Objetivo Vacunación	Momento óptimo para vacunación
Materna	Prevenir infección/enfermedad materna	Antes o durante el embarazo
Congénita	Prevenir infección/enfermedad fetal	Antes del embarazo
Neonatal	Prevenir infección/enfermedad neonatal	Durante el embarazo

Adaptada de Vermillion et al. (12).

La inmunización materna, que hace referencia a las vacunas administradas durante el embarazo con el fin de inmunizar tanto a la madre como a su futuro hijo, se ha ido consolidando de manera progresiva como la estrategia más eficaz y segura para proporcionar inmunidad pasiva frente a algunas enfermedades inmunoprevenibles durante los primeros 6 meses de vida, antes de que el lactante haya completado la primovacunación (13–15). Durante las primeras semanas de vida, el sistema inmunitario aún inmaduro del recién nacido no es capaz de generar una respuesta inmunitaria protectora en respuesta a las vacunas. La pobre inmunogenicidad de las vacunas en el neonato, asociada a la interferencia con los anticuerpos maternos, son los factores que limitan la inmunización directa en este periodo de la vida (16,17). En los países que siguen las indicaciones del Programa Ampliado de Inmunización de la OMS, los esquemas de inmunización infantil se inician a partir de las 6 semanas de edad, y en la mayoría de los países desarrollados, como España, a los 2 meses de edad (18). La primovacunación en general no se completa hasta los 6 meses de edad en la mayoría de los países desarrollados y hasta las 14 semanas en la mayoría de los países de bajos ingresos. Por lo tanto, las vacunas no empiezan a proveer adecuada protección hasta que los lactantes tienen varios meses de edad, dejando a los neonatos y los lactantes durante sus primeros meses de vida especialmente vulnerables a una mayor incidencia de infecciones y un curso de enfermedad más grave en comparación con otros periodos de la vida (19).

Los factores que han impulsado que la inmunización materna se consolide como una estrategia vacunal importante en los últimos años incluyen la reducción global del tétanos neonatal como resultado de la vacunación antitetánica durante el embarazo (20) y la creciente evidencia sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas frente a la gripe y la tosferina (21,22).

El éxito de estos programas de vacunación en las embarazadas ha estimulado el desarrollo de nuevas vacunas contra otras amenazas a la salud materno-infantil, como el estreptococo del grupo B (SGB) (23) y el virus respiratorio sincitial (VRS) (24), entre otras.

Sin embargo, aún se necesita más investigación y aportar evidencia de calidad que permita cerrar las brechas de conocimiento que están surgiendo en el campo de la inmunización materna. El desarrollo de vacunas seguras y eficaces durante el embarazo requiere una mejor comprensión de la inmunología única del embarazo, así como de la del feto y el neonato, y un conocimiento profundo del impacto que los programas de inmunización materna actualmente vigentes están teniendo en la población materno-infantil. Es muy probable que la inmunización materna con el objetivo de proteger a los recién nacidos se convierta en una de las actividades que forme parte de la atención prenatal sistemática en todo el mundo. Esto tendrá implicaciones muy importantes no solo para los proveedores sanitarios responsables del control prenatal, sino también para los servicios de atención materna, que deberán adaptarse a los requerimientos que una plataforma de inmunización materna necesita para poder llevar a cabo de manera exitosa y sostenida la vacunación de las gestantes que son atendidas en dichos servicios (14,25,26).

En España, la evidencia en relación con los programas de inmunización materna aún es escasa. En el caso específico de Cataluña, desde 2004 se recomienda la vacunación frente a la gripe en embarazadas (27) y en 2014 fue la primera comunidad autónoma en recomendar la vacunación frente a la tosferina en las embarazadas a partir de las 27 semanas de gestación (28). Este proyecto de tesis doctoral surgió con el objetivo de proporcionar datos poblacionales respecto a la carga de enfermedad que representa la gripe en mujeres embarazadas, estimar las coberturas de vacunación antigripal en gestantes y explorar las barreras y los factores facilitadores para la inmunización materna que tienen los

profesionales sanitarios de atención materna en Cataluña. Además de alcanzar los objetivos de investigación, el fin último de este proyecto de tesis doctoral es proporcionar información útil, no solo para mejorar las actuales coberturas de inmunización materna, sino también para ayudar a la implementación con éxito de las futuras vacunas en desarrollo dirigidas a este grupo de población.

### **5.1.2. Evolución histórica**

La investigación sobre la inmunización materna no es un concepto nuevo. Desde hace más de un siglo se conoce que la vacunación durante el embarazo puede proveer protección contra infecciones prevenibles mediante vacunación a las madres, pero también al feto en desarrollo y al recién nacido mediante la transferencia de anticuerpos maternos a través de la placenta y posteriormente con la leche materna (29). La recomendación de la vacunación durante el embarazo existe desde hace décadas, principalmente para prevenir el tétanos neonatal en los países en vías de desarrollo y la gripe en los países desarrollados. Sin embargo, el interés por la inmunización materna ha aumentado recientemente en todo el mundo, en especial tras la pandemia de gripe A(H1N1) de 2009 y la reemergencia de la tosferina en países con altas coberturas vacunales (10).

Los estudios realizados a finales del siglo XIX y en la primera mitad del siglo XX mostraron que la viruela tenía manifestaciones más graves durante el embarazo (30), y en 1879, un estudio no controlado realizado en Alemania, observó que la vacuna contra la viruela administrada a mujeres embarazadas confería además protección a sus recién nacidos (31). Posteriormente, en la década de 1940, algunos ensayos clínicos indicaron que, en las embarazadas, la vacuna frente a la tosferina de células completas (DTPc) era inmunógena y se obtenía una transferencia eficiente de anticuerpos a los recién nacidos (32,33). En los Estados Unidos, a raíz de

un incremento de los casos de poliomielitis y de la mortalidad observada en gestantes, se recomendó la vacuna antipoliomielítica inactivada en mujeres embarazadas y su uso fue ampliamente implementado durante los años 1960 (34). Asimismo, durante esa misma década se implementó la vacunación universal con toxoide tetánico (TT) a millones de mujeres embarazadas con el objetivo de prevenir el tétanos materno y neonatal en todo el mundo (35). Finalmente, en Brasil, en la década de 1970 las gestantes fueron vacunadas como parte de una campaña masiva de vacunación frente al meningococo del grupo A, demostrándose la seguridad y los beneficios de esta vacuna durante el embarazo (32).

A pesar del éxito del programa de eliminación del tétanos materno-neonatal de la OMS, que ha reducido significativamente las cifras de tétanos neonatal y en el que se han administrado millones de dosis de TT sin evidenciar reacciones adversas significativas para la madre y el feto (32), hubo una escasez de investigación activa sobre la inmunización materna en los últimos años del siglo xx.

Esta falta de investigación en el campo de la inmunización materna se originó en parte por las preocupaciones en cuanto a la seguridad de administrar cualquier fármaco o producto biológico a mujeres durante el embarazo, en particular después de la experiencia con la talidomida en la década de 1960, que se asoció con deformaciones graves en las extremidades y otro tipo de malformaciones en los recién nacidos de mujeres que tomaron este medicamento para tratar la hiperémesis gravídica (36). Los hitos históricos en la investigación sobre inmunización materna se describen en la tabla 1.

**Tabla 1. Hitos históricos en el desarrollo de la inmunización materna.**

Periodo	Hitos históricos
Década de 1940	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios de las vacunas de células completas de la tosferina en gestantes para proteger a sus recién nacidos en los Estados Unidos (37)</li> </ul>
Década de 1960	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las vacunas frente a la gripe se recomiendan a las embarazadas por considerarlas un grupo de alto riesgo para las complicaciones asociadas a la gripe después de la pandemia de 1957 (37)</li> <li>La inmunización materna con toxoide tetánico demostró prevenir el tétanos neonatal en un ensayo clínico realizado en Papúa Nueva Guinea (35)</li> </ul>
Década de 1970	<ul style="list-style-type: none"> <li>El toxoide tetánico fue incluido por la OMS en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (38)</li> </ul>
Década de 1980	<ul style="list-style-type: none"> <li>Definición de los objetivos del Programa de Eliminación del Tétanos Materno-Neonatal por la OMS (38)</li> <li>Puesta en marcha de ensayos clínicos de fase 1/2 de vacunas en mujeres embarazadas, y en los Estados Unidos se inician varios estudios relacionados con la inmunización materna, con el soporte de los NIH (39)</li> </ul>
Década de 1990	<ul style="list-style-type: none"> <li>En los Estados Unidos se desarrollan ensayos clínicos de fase 1/2 de vacunas en mujeres embarazadas y varios estudios relacionados con la inmunización materna con el soporte de los NIH (39)</li> <li>En los Estados Unidos, la vacuna antigripal se recomienda a todas las gestantes (40)</li> </ul>
Década de 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continúan en desarrollo los ensayos clínicos de vacunas en el embarazo del NIH (39)</li> <li>Se funda la Brighton Collaboration (41)</li> <li>La OMS apoya las recomendaciones de vacunación antigripal en el embarazo (13)</li> <li>Un estudio en Bangladesh demuestra la eficacia de la vacunación antigripal en las embarazadas para proteger tanto a las madres como a los recién nacidos frente a la gripe confirmada por laboratorio (42)</li> <li>La Fundación Bill y Melinda Gates apoya tres grandes estudios de inmunización materna frente a la gripe en Nepal, Mali y Sudáfrica (13,43,44)</li> <li>El programa MenAfrivac en el cinturón africano de la meningitis decide no excluir a las embarazadas de recibir la vacuna contra el meningococo (45)</li> <li>Las consecuencias de la pandemia de gripe de 2009 en las embarazadas tienen como resultado la priorización de la inmunización materna antigripal en los Estados Unidos y un aumento significativo de los países que recomiendan la vacunación antigripal en gestantes (46)</li> </ul>
2010 hasta la fecha	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se publican las recomendaciones de los NIH sobre investigación en inmunización materna y las tablas de toxicidad en mujeres embarazadas (47)</li> <li>Se desarrolla el proyecto <i>Global Alignment of Immunization Safety Assessment in pregnancy</i> (GAIA) (48)</li> <li>El grupo de expertos en asesoramiento estratégico de la OMS recomienda la vacunación antigripal en embarazadas en los países donde estas vacunas se administran de forma sistemática (49)</li> <li>Se recomienda la inmunización materna frente a la tosferina en los Estados Unidos y en el Reino Unido en 2012, y en Cataluña en 2014 (28,50,51)</li> <li>Los datos de seguridad y efectividad obtenidos en el Reino Unido y los Estados Unidos dan soporte a la recomendación de vacunación frente a la tosferina en las embarazadas (52–54)</li> <li>Las regulaciones sanitarias y de investigación se modifican para permitir la inclusión de mujeres embarazadas en los estudios de investigación (55–60)</li> <li>Numerosos ensayos clínicos de vacunas dirigidas a las embarazadas se están desarrollando en todo el mundo con el apoyo de varias partes interesadas. Estos ensayos incluyen vacunas para la prevención del virus respiratorio sincitial y para el estreptococo del grupo B (61)</li> </ul>

NIH: National Institutes of Health; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Adaptada de Muñoz et al. (36).

Recientemente, en todo el mundo se ha puesto énfasis en el derecho que tienen las mujeres embarazadas de recibir la misma calidad de atención médica que otros grupos de adultos, y en que se les debería permitir tomar decisiones informadas que puedan beneficiar tanto a ellas mismas como a su descendencia (62). Dentro de estas decisiones se incluye el acceso a los programas de inmunización materna, que permitiría que las gestantes recibieran oportunamente las vacunas recomendadas durante el embarazo destinadas a mejorar su salud y la de su descendencia.

### **5.1.3. Inmunidad y embarazo**

#### **5.1.3.1. El sistema inmunitario durante el embarazo**

En la década de 1950 se creía que el embarazo ocasionaba un estado de inmunosupresión general para evitar el rechazo del feto semialogénico, que comparte con la madre un 50% del material genético (63). Posteriormente, se postuló que en el embarazo se produciría un estado inmunomodulador en el que existiría un predominio de la respuesta de los linfocitos T colaboradores de tipo 2 (Th2) sobre los linfocitos T colaboradores de tipo 1 (Th1) (64,65). En fechas más recientes se ha propuesto que, en lugar de describir el embarazo como un evento inmunomodulador único, se le considere como un estado en el cual se presentan tres fases inmunitarias distintas, correspondientes a cada uno de los tres trimestres gestacionales y caracterizadas por diferentes procesos biológicos. Esto explicaría no solo el porqué de la respuesta inmunitaria diferente a los microorganismos durante la gestación, sino también las características clínicas de determinadas infecciones según el trimestre gestacional en el que se presenten (66,67). La evidencia recogida en los últimos años de estudios realizados en humanos y en modelos en ratones ha demostrado la complejidad de los cambios inmunitarios que suceden a lo largo del embarazo. Estos cambios se

producen de manera progresiva según aumentan el número y la masa de las células fetales dentro del útero materno, e indican un control muy preciso del sistema inmunitario para asegurar la tolerancia fetal hasta el final de la gestación (68).

Ciertas alteraciones que ocurren en el sistema inmunitario durante el embarazo podrían explicar tanto la reducción en los brotes de ciertas enfermedades autoinmunes como el mayor riesgo de desarrollar cuadros clínicos graves de gripe en las gestantes (66). Durante el embarazo se produce una disminución en el número total de linfocitos T CD3+ periféricos (66). El incremento de los estrógenos y de la progesterona al final del primer trimestre ocasionaría una involución reversible del timo durante el embarazo, que probablemente sea la causa de la disminución de los linfocitos CD4+ y CD8+ (69,70). Asimismo, también se ha demostrado una profunda disminución tanto de las Th1 como de las Th2 en las gestantes en comparación con los valores encontrados en mujeres durante el posparto. Por lo tanto, además de una reducción en las cifras de linfocitos T en la sangre durante el embarazo, también la función de estas células estaría reducida de manera significativa (71).

Las células *natural killer* (NK) tienen una importancia crucial en la fase inicial del embarazo. Las células uterinas NK intervienen en la invasión del trofoblasto y el rediseño de la placenta al inicio de la gestación (72). Hasta el 70% de los leucocitos del estroma decidual son células NK, y se ha demostrado que estas células son vitales para el embarazo; cuando la placenta está ya establecida su papel es menos importante y se reduce su número en la decidua (73). Las células NK periféricas constituyen aproximadamente el 10-15% de los leucocitos circulantes, y su función principal es responder a la infección mediante la secreción de citocinas, como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y potenciar la respuesta inmunitaria adaptativa. Estas células, que también tienen una función citotóxica, disminuyen en número en la sangre materna

después de la semana 20 de embarazo, y de manera similar a lo observado con los linfocitos T, también presentan una actividad reducida. Asimismo, la secreción de citocinas por dichas células está disminuida, lo que se traduce en una reducción de su capacidad de amplificar la respuesta inmunitaria adaptativa (71).

Otras células inmunitarias que también estarían afectadas durante el embarazo son los linfocitos B. En modelos en ratones se ha demostrado que los estrógenos reducen la linfopoyesis de los linfocitos B (74), mientras que la progesterona afectaría a los linfocitos B, ocasionando la producción de anticuerpos no citotóxicos y asimétricos, y favoreciendo la síntesis de interleucinas no inflamatorias y no citotóxicas. Todos estos cambios, que resultarían en una reducción de la expansión de los linfocitos B en la mujer embarazada, podrían ayudar a establecer la alotolerancia fetal al evitar que los anticuerpos maternos reconozcan los antígenos fetales, lo que podría ocasionar inflamación, citotoxicidad y activación del complemento (75). En línea con estos hallazgos, se ha demostrado que los títulos de anticuerpos producidos por los linfocitos B frente a una infección por el virus de la gripe estarían disminuidos en ratonas preñadas (76). Asimismo, en poblaciones que viven en países de baja renta se ha demostrado que la exposición crónica a antígenos microbianos, como *Plasmodium falciparum*, induce una gran cantidad de producción de linfocitos B de memoria atípicos circulantes (77,78). Debido a que estos linfocitos B de memoria atípicos tienen una capacidad reducida para producir inmunoglobulinas, su mayor número podría obstaculizar la respuesta inmunitaria en futuras exposiciones a patógenos en las embarazadas.

De modo similar, los estudios que han valorado la influencia de las hormonas en la función de los linfocitos B apoyan la idea de que la gestación afectaría la producción de inmunoglobulinas. Los estrógenos incrementan la producción de inmunoglobulina G (IgG) de los linfocitos

B (79). Adicionalmente, los linfocitos B humanos activados aumentan la expresión de los receptores de prolactina, la cual, a su vez, disminuye el umbral de activación de estos linfocitos B (80). Además, se ha observado que en el embarazo se produce la glucosilación del fragmento Fab y la galactosilación del fragmento Fc de las inmunoglobulinas (81). A pesar de que los efectos de esta glucosilación del fragmento Fab no se conocen con claridad, se ha sugerido que la galactosilación del fragmento Fc podría estar asociada con una disminución en la respuesta inflamatoria que podría explicar, en parte, la remisión de la artritis reumatoide observada durante el embarazo (82). El potencial efecto de las propiedades antiinflamatorias de las inmunoglobulinas maternas en la homeostasis inmunitaria y la defensa frente a los microorganismos en el feto y el recién nacido aún no ha sido determinado.

Otras células inmunitarias también afectadas durante el embarazo son las células presentadoras de antígenos. El número de células mieloides dendríticas se incrementa durante el primer trimestre gestacional y disminuye en el tercer trimestre, a medida que progresa la gestación, para alcanzar cifras similares a las que presentan las mujeres no embarazadas (83,84). En contraposición, el número de células plasmáticas dendríticas está reducido durante el tercer trimestre del embarazo (85). Existen diferencias significativas en cuanto a las células presentadoras de antígenos entre mujeres y hombres, que son inducidas por las hormonas sexuales y que además podrían ser relevantes durante el embarazo (86). Los cambios que sufren las células presentadoras de antígenos probablemente son importantes para el éxito del embarazo, pero el potencial efecto que tendrían en la respuesta frente a las infecciones o a las vacunas es aún desconocido.

Si analizamos el caso de la infección por el virus de la gripe en las gestantes, los datos epidemiológicos sugieren que durante el embarazo se produciría un aumento de la gravedad de esta infección, sobre todo

en el segundo y el tercer trimestres de gestación. Sin embargo, no se ha documentado un mayor riesgo de adquirir la infección por el virus de la gripe en las embarazadas (87). Estos hallazgos estarían en concordancia con la disminución de la inmunidad adaptativa observada sobre todo en las etapas finales del embarazo. Las disminuciones en el número y la función de los linfocitos CD4+ y CD8+, que son importantes para la eliminación de los virus de la gripe, junto con la disminución de los linfocitos T periféricos, podrían explicar las complicaciones de la gripe que se observan en las embarazadas. Además, las células NK, que se consideran importantes en la respuesta a la infección por el virus de la gripe principalmente como secretoras de citocinas y mediadores de la inmunidad adaptativa, al estar disminuidas en las últimas semanas del embarazo también podrían explicar por qué la gripe tiene un curso más grave en las gestantes (88).

Si bien la inmunidad durante el embarazo se encuentra alterada, aún sigue cumpliendo un papel eficiente en defender a la madre frente a los patógenos. El incremento de la actividad de la inmunidad innata observado durante el embarazo explicaría la ausencia de una mayor susceptibilidad a las infecciones en la gestación, periodo en el cual los cambios del sistema inmunitario se concentrarían a la prevención de las infecciones (68). Durante el embarazo, la inmunidad materna buscaría la disminución de los eventos inflamatorios para proteger al feto. Para lograr este objetivo, se produce una disminución en la función de los linfocitos T, los linfocitos B y las células NK, que permitiría lograr el objetivo de disminuir los eventos inflamatorios, pero tendría como consecuencia una deficiente eliminación de ciertos patógenos. Estos cambios tendrían como consecuencia un mayor riesgo de desarrollar formas clínicas más graves de ciertas enfermedades infecciosas (66).

Finalmente, además de los cambios inmunitarios descritos, se debe tener en cuenta que la placenta constituye un órgano inmunitario activo,

capaz de interactuar y responder a los patógenos. El tropismo placentario de patógenos específicos, como *Listeria monocytogenes* y *P. falciparum*, afecta la susceptibilidad y la gravedad de ciertas enfermedades infecciosas durante el embarazo, así como su pronóstico (67). La infección de la placenta puede activar el sistema inmunitario materno y provocar daño placentario y aborto espontáneo o parto prematuro (89). A pesar de que una infección viral de la placenta que desencadene una respuesta inflamatoria leve no interrumpiría el embarazo, sí podría activar el sistema inmunitario materno o del feto, promoviendo una respuesta inflamatoria que conllevaría secuelas neurológicas a largo plazo o de otro tipo (90).

#### **5.1.3.2. Mecanismo de transferencia transplacentaria de anticuerpos**

Los anticuerpos maternos del isotipo IgG atraviesan la placenta y contribuyen a la inmunidad pasiva del recién nacido. Hasta la fecha, la fisiología y la cinética detalladas de esta transferencia se conocen solo en parte (91). Las células totalmente diferenciadas del sincitiotrofoblasto cubren las vellosidades coriónicas de la placenta y están en contacto con la sangre materna. Estas células forman la línea celular epitelial que posibilita el intercambio materno-fetal (92). Las células del citotrofoblasto que subyacen a las del sincitiotrofoblasto son sus células precursoras y actúan como una barrera para la transferencia de IgG durante el primer trimestre del embarazo (93). El receptor neonatal para la porción Fc de las inmunoglobulinas (FcRn) está localizado en la superficie de las células del sincitiotrofoblasto y se une al dominio constante Fc («fragmento cristalino»). El FcRn tiene una mayor avidez para la IgG de subclase 1, seguida de las subclases IgG<sub>4</sub>, IgG<sub>3</sub> y finalmente IgG<sub>2</sub>. Los antígenos vacunales administrados durante el

embarazo inducirían fundamentalmente la producción de las subclases 1, 3 y 4 de IgG (94).

Una vez que las IgG se unen a los FcRn, los complejos entran en la célula por endocitosis. En los endolisosomas, las moléculas de IgG están protegidas frente a la destrucción solo si están vinculadas al FcRn. Posteriormente, estos complejos son transportados y liberados al torrente sanguíneo del feto. Los FcRn se expresan a partir de las 13 semanas de gestación, cuando se inicia la transferencia de anticuerpos maternos al feto (95). Sin embargo, la eficiencia de esta transferencia evoluciona gradualmente: entre las semanas 17 y 22, la cantidad de anticuerpos maternos en la sangre fetal alcanza solo el 10% de la concentración materna, y se eleva hasta un 50% entre las semanas 28 y 32 del embarazo. En este periodo, el citotrofoblasto se convierte en una estructura más permeable y, en consecuencia, permite una mejor transferencia de los anticuerpos maternos. Alrededor de la fecha prevista del parto, la concentración de anticuerpos en la sangre del feto alcanza el 120-150% de la concentración de estos en la sangre materna (96).

Después del nacimiento, los anticuerpos se transfieren a través de la leche materna al recién nacido. En general, el principal isotipo de anticuerpos en la leche materna está constituido por inmunoglobulina A (IgA), y alrededor del 10% de los anticuerpos transferidos por esta vía son IgG. Se ha demostrado que el calostro contiene diez veces más anticuerpos IgA específicos frente a la hemaglutinina filamentosa (HAF) en comparación con los anticuerpos IgG específicos frente a dicho antígeno en las mujeres que habían sido inmunizadas con la vacuna dTpa (difteria de baja carga, tétanos y tosferina acelular de baja carga) durante el embarazo (97). En los meses posteriores al parto y en paralelo a la disminución de la cantidad de proteínas en la leche materna, esta discrepancia entre IgA e IgG se reduce y las cantidades de IgA que se transfieren son cada vez menores (97).

En el caso de la inmunización materna frente al neumococo con la vacuna de polisacáridos 23-valente, se ha observado que la concentración de anticuerpos específicos IgA en la leche materna es de 3 a 25 veces más elevada, según el serotipo de neumococo, en comparación con los anticuerpos específicos IgG (98).

En relación con la vacunación antigripal, se han descrito títulos más altos de anticuerpos específicos IgA en la leche materna de mujeres vacunadas frente a la gripe en comparación con las no vacunadas durante los 6 meses posteriores al parto (99). Al parecer, el efecto clínico de los anticuerpos transferidos mediante la leche materna estaría restringido a la protección inmunitaria en las mucosas, pero conferiría una protección adicional a los recién nacidos de las mujeres vacunadas durante el embarazo.

#### **5.1.3.3. Respuesta inmunitaria a la vacunación durante el embarazo**

El efecto del embarazo y de las hormonas sexuales en los linfocitos B y en las células presentadoras de antígeno puede ejercer alguna influencia en la producción de anticuerpos posterior a la administración de vacunas. Este potencial efecto está sugerido de manera indirecta por datos que demuestran que la magnitud de la respuesta inmunitaria a muchas vacunas a menudo es mayor en las mujeres que en los hombres (83).

La evidencia de la respuesta inmunitaria durante el embarazo tiene ciertas limitaciones. Algunos estudios en gestantes que muestran una potente inmunogenicidad en respuesta a las vacunas no incluyen un grupo de comparación de mujeres no embarazadas (100–102). En relación con la vacunación antigripal, los hallazgos de la mayoría de los estudios han mostrado que las embarazadas tendrían respuestas similares frente a la vacuna antigripal estacional que las no embarazadas

(101,103–106), mientras que otros estudios han detectado diferencias en los títulos de anticuerpos o en las tasas de seroconversión entre ambos grupos (107,108). Asimismo, algunos estudios de inmunogenicidad de la vacuna de la hepatitis B (109) y de la vacuna de la fiebre amarilla (110) demostraron una menor respuesta en las embarazadas que en las no embarazadas. A pesar de estos hallazgos en los estudios de inmunogenicidad, hay que señalar que no se observó una disminución de la efectividad clínica de dichas vacunas administradas a gestantes (50,51,54). Las discrepancias entre dichos estudios pueden deberse a diferencias entre las vacunas estudiadas y las características de las poblaciones incluidas.

Los resultados de dos ensayos clínicos controlados realizados en países de alta renta han demostrado una producción de anticuerpos similar en respuesta a la vacuna del tétanos, la difteria y la tosferina acelular de baja carga (dTap) tanto en mujeres embarazadas como en no embarazadas (111,112). Asimismo, dos estudios en países de renta baja no mostraron ningún efecto de la gestación en cuanto a la respuesta inmunitaria frente a la vacunación antitetánica (113,114).

La inmunogenicidad de una vacuna conjugada frente al SGB ha sido estudiada en Sudáfrica (115). Aunque la respuesta vacunal no se comparó entre embarazadas y no embarazadas, la vacuna resultó inmunógena en ambos grupos (116).

El efecto del tiempo gestacional en la respuesta a las vacunas administradas durante el embarazo es un aspecto escasamente estudiado. Dos estudios han mostrado una producción similar de anticuerpos en respuesta a las vacunas de la gripe estacional y pandémica durante todo el embarazo (104,117), mientras que los hallazgos de otro estudio mostraron tasas de seroconversión tras la vacunación antigripal estacional más bajas durante el primer trimestre en comparación con el segundo y el tercer trimestres del embarazo (101).

En estudios a pequeña escala se han obtenido resultados contradictorios respecto a la avidez de los anticuerpos producidos después de la inmunización frente a la tosferina durante la etapa inicial del embarazo en comparación con la inmunización hacia el final del embarazo (118,119).

La persistencia de anticuerpos después de la inmunización materna influirá en el momento ideal para realizar la vacunación y la necesidad de repetir dicha vacunación en futuros embarazos; sin embargo, existe escasa información disponible sobre este aspecto. La disminución en el título de anticuerpos posterior a la inmunización con vacuna antigripal pandémica con adyuvante fue similar en embarazadas y no embarazadas (108). La inmunización frente a la tosferina se ha recomendado durante el segundo trimestre o a principios del tercer trimestre con el objetivo de lograr títulos de anticuerpos suficientemente altos cerca del momento del parto (50). En 2016, los resultados de un estudio cuestionaron esta recomendación, al demostrar títulos más elevados de anticuerpos en la sangre del cordón umbilical después de la vacunación durante el segundo trimestre del embarazo, en comparación con la vacunación durante el tercer trimestre (120). Estos hallazgos sugerirían una transferencia acumulativa de anticuerpos.

En lo que respecta a las respuestas inmunitarias innatas después de la inmunización materna, la evidencia es casi nula. Solo existe un estudio que demostró que las concentraciones plasmáticas de citocinas inflamatorias después de la vacunación frente a la gripe estacional era similar en gestantes y no gestantes (106). Asimismo, la reactogenicidad posterior a la vacunación antigripal, que se relaciona con la respuesta inmunitaria innata o inespecífica, resultó similar en mujeres embarazadas en comparación con las no embarazadas (121).

En cuanto a la influencia de las características maternas en la respuesta a las vacunas, la mayoría de los estudios no han demostrado

que exista un efecto significativo de la edad materna, la paridad, el estado socioeconómico ni el peso corporal en la respuesta inmunitaria a las vacunas administradas durante el embarazo (122–124). Solo el estado nutricional se ha descrito como un factor que tendría cierto efecto en la respuesta vacunal durante el embarazo, siendo esta respuesta menor en las gestantes con deficiencias nutricionales (125,126).

El impacto de la comorbilidad materna en la inmunogenicidad de las vacunas administradas durante el embarazo, ha sido estudiado en el caso de la infección por el VIH, que ha demostrado disminuir tanto la respuesta frente a la vacunación antigripal (43,127) como frente a la inmunización con la vacuna conjugada contra el SGB en mujeres embarazadas en Sudáfrica (128).

#### **5.1.3.4. Interferencia entre los anticuerpos maternos y la respuesta inmunitaria en el recién nacido**

Aunque la evidencia actualmente disponible sustenta los beneficios de la inmunización materna, algunos estudios también han demostrado que podría existir una posible interferencia entre los anticuerpos maternos IgG y la respuesta inmunitaria a las vacunas administradas a los lactantes (129). Específicamente, los anticuerpos IgG transferidos por vía transplacentaria pueden inhibir las respuestas inmunitarias contra los mismos antígenos relacionados después de recibir la serie de vacunación primaria en los primeros meses de vida. Este fenómeno se ha denominado en inglés *blunting*. El *blunting* generalmente se resuelve después de recibir las dosis de refuerzo en el lactante (96,130). Este fenómeno se ha observado para los anticuerpos maternos adquiridos tanto después de una infección natural como tras la inmunización materna, en especial con las vacunas del sarampión y de la poliomielitis, aunque el efecto varía considerablemente entre las vacunas y entre los estudios (96,131). La relevancia clínica del *blunting* es desconocida. De

hecho, los datos epidemiológicos disponibles de países que han implementado programas de inmunización materna, como es el caso de la vacuna contra la tosferina, no han mostrado ningún impacto negativo en la protección obtenida mediante la inmunización infantil frente a dicha enfermedad (52).

## **5.2. Vacunas y su uso durante el embarazo**

### **5.2.1. Generalidades**

Numerosas publicaciones y opiniones de expertos en el campo de la inmunización materna coinciden en que esta no es solo una estrategia importante, sino que es fundamental para mejorar la salud materno-infantil. Sin embargo, hasta la fecha no existe ninguna vacuna que haya sido aprobada o autorizada específicamente para su uso en embarazadas. Las vacunas autorizadas para uso en la población adulta pueden ser administradas a mujeres embarazadas según necesidad y según la valoración del riesgo/beneficio. Cuando el riesgo de exposición o de enfermedad debida a una infección prevenible mediante vacunas es elevado en la madre o en el feto, y se dispone de una vacuna eficaz, el beneficio de la protección que otorga la vacuna sería mayor que cualquier potencial riesgo teórico asociado a su administración. A su vez, el riesgo de la vacunación se considera menor que el de padecer la infección natural (36).

Las vacunas inactivadas contienen el agente infeccioso o uno de sus componentes (antígenos) que es incapaz de causar la enfermedad. No obstante, no todas las vacunas inactivadas disponibles están recomendadas durante el embarazo, aunque pueden ser administradas en circunstancias específicas en las que el riesgo de una determinada enfermedad infecciosa sea mayor que el riesgo teórico asociado a la administración de la correspondiente vacuna (132).

Las vacunas vivas atenuadas son microorganismos vivos modificados sin capacidad patógena, pero que conservan su capacidad inmunógena. Las vacunas vivas atenuadas generan una respuesta inmunitaria suficiente y similar a la que causaría la infección natural. Aunque existe una posibilidad remota de que puedan ocasionar la enfermedad infecciosa que previenen, esta resultaría una infección leve en comparación con el cuadro clínico que produciría la infección natural (133). Durante el embarazo, las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas debido al potencial riesgo teórico de causar una infección fetal. Sin embargo, hasta la fecha, la administración involuntaria de vacunas vivas atenuadas durante el embarazo no se ha asociado con resultados adversos perinatales, por lo que en caso de su administración inadvertida no está recomendada la interrupción del embarazo (134).

Teniendo en consideración tanto las características de las vacunas como su perfil de seguridad durante el embarazo, algunos organismos internacionales como la OMS (135), los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos (136) y las autoridades sanitarias en muchos países del mundo, como España (137), han considerado que ciertas vacunas autorizadas en adultos, pero que no han sido formalmente evaluadas o cuya ficha técnica no incluye su uso en mujeres embarazadas, pueden ser recomendadas para su administración durante el embarazo. Estas recomendaciones de inmunización materna han ido evolucionando a lo largo del tiempo, y a pesar de que la OMS actualmente recomienda la vacunación contra el tétanos en todas las embarazadas (138), la mayoría de los países desarrollados de Europa y Norteamérica, donde las tasas de cobertura vacunal en la infancia son elevadas y el riesgo de infección por tétanos en el nacimiento es insignificante, no recomiendan la vacunación sistemática de esta enfermedad durante el embarazo. De manera similar a la vacuna antitetánica, a pesar de que la OMS no recomienda específicamente la vacunación contra la tosferina durante el embarazo, excepto cuando hay

una alta carga de enfermedad en lactantes (139), en numerosos países desarrollados, entre los que se encuentra España (140), la vacunación con dTpa está ya considerada como una vacunación sistemática en las embarazadas. Asimismo, el momento específico de administración de esta vacuna también es variable según las recomendaciones de cada país (26).

Finalmente, la vacunación antigripal durante el embarazo está considerada en la actualidad como un elemento esencial de la atención prenatal en muchos países. En 2014, 81 de los 194 países miembros de la OMS informaron contar con una política de vacunación antigripal que incluía a las mujeres embarazadas (141). Sin embargo, en muchos países la administración sistemática durante el embarazo no es la práctica estándar. En Europa, aunque después de la pandemia de gripe A(H1N1) de 2009 aumentaron los países que recomendaban la vacunación antigripal en las embarazadas, existen aún diferencias entre países en cuanto a las recomendaciones de acuerdo con el trimestre gestacional. En España, actualmente se recomienda la vacunación antigripal a todas las embarazadas en cualquier trimestre del embarazo (142).

Ciertas vacunas se recomiendan sistemáticamente durante el embarazo, mientras que otras solo se recomiendan en presencia de determinados factores de riesgo, o se recomiendan específicamente para el puerperio. En la tabla 2 se presenta una síntesis de las vacunas disponibles y de las indicaciones de uso en embarazadas y puérperas en España.

**Tabla 2. Vacunas indicadas en el embarazo y el puerperio según las condiciones de riesgo en España.**

Vacuna	Tipo de vacuna	Recomendación	Dosis y tiempo de administración durante el embarazo
<b>Vacunas recomendadas a todas las embarazadas</b>			
Gripe	Inactivada	En cada embarazo durante la temporada gripal	1 dosis administrada en cualquier trimestre de la gestación
Tétanos	Inactivada (toxoides)	Embarazadas con antecedentes desconocidos o no vacunadas frente al tétanos	3 dosis (0, 1 y 6 meses). Una de estas dosis de dT se sustituirá por dTpa (semanas 27 a 36). Las otras dosis de dT se administrarán durante o tras el parto, manteniendo los intervalos apropiados
		Embarazadas con vacunación antitetánica incompleta	Completar la vacunación. Incluir dTpa (semanas 27 a 36)
dTpa	Inactivada	En cada embarazo independientemente de los antecedentes vacunales	1 dosis en las semanas 27-36
<b>Vacunas recomendadas a las embarazadas según factores de riesgo y circunstancias especiales</b>			
Hepatitis A	Inactivada	Recomendada en caso de presentar factores de riesgo (riesgo ocupacional, enfermedad de base o posexposición) o viaje a zonas endémicas	2 dosis (0, 6 meses)
Hepatitis B	Recombinante	Recomendada en caso de presentar factores de riesgo (riesgo ocupacional o enfermedad de base) o estancias prolongadas en países de alta endemia	3 dosis (0, 1, 6 meses)
Neumococo	Inactivada VNP23 o VCN13	Recomendada en caso de presentar factores de riesgo (enfermedad de base)	1 dosis
Meningococo	Inactivada MenC, MenACWY o MenB	Recomendada en caso de presentar factores de riesgo (riesgo ocupacional o enfermedad de base), contacto estrecho con caso de EMI o epidemia, o viaje a zona endémica	1-2 dosis
Poliomelitis	Inactivada	Viaje a zona endémica o riesgo ocupacional	1 dosis antes del viaje a zona de riesgo
Fiebre tifoidea	Inactivada (polisacárida)	Viaje a zona endémica	1 dosis antes del viaje a zona de riesgo
Fiebre amarilla	Viva atenuada	Viaje a zona endémica (solo si riesgo muy alto)	1 dosis antes del viaje a zona de riesgo

		exposición)	
Encefalitis japonesa	Inactivada	Viaje a zona endémica	2 dosis (0,7 días)
Encefalitis centroeuropea	Inactivada	Viaje con actividades al aire libre en zona endémica	2 dosis (0,14 días)
Rabia	Inactivada	Administración preexposición si viaje de riesgo Administración posexposición si contacto de riesgo	2 dosis (0,7 días)
<b>Vacunas recomendadas durante el puerperio, contraindicadas durante el embarazo</b>			
Triple vírica (sarampión, parotiditis y rubeola)	Viva atenuada	Contraindicada durante el embarazo, pero no se han observado problemas de seguridad cuando se ha administrado inadvertidamente en dicho periodo	Debe administrarse al menos 1 dosis durante el posparto en las mujeres seronegativas para rubeola
Varicela	Viva atenuada	Contraindicada durante el embarazo, pero la administración inadvertida en dicho periodo no se ha asociado a varicela congénita	Deben administrarse 2 dosis durante el posparto en las mujeres seronegativas para varicela, con un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis

dTpa: difteria (baja carga), tétanos y tosferina acelular (baja carga); EMI: enfermedad meningocócica invasiva; MenACWY: vacuna meningocócica conjugada frente

a los serogrupos A, C, W e Y; MenB: vacuna meningocócica frente al serogrupo B; MenC: vacuna meningocócica frente al serogrupo C; dT: vacuna contra difteria de

baja carga y el tétano; VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13-valente; VNP23: vacuna neumocócica de polisacáridos 23-valente.

Adaptada del Grupo de trabajo de vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones (143).

## 5.2.2. Vacunas recomendadas a todas las gestantes

### 5.2.2.1. Vacuna antitetánica

El tétanos es una enfermedad infecciosa aguda causada por las cepas toxigénicas de *Clostridium tetani*. Debido a la ubicuidad del patógeno, su alta resistencia a las medidas de control antimicrobianas y su transmisión por vía directa (contacto con heridas abiertas), la erradicación del tétanos mediante la vacunación es prácticamente imposible (144).

La enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, y las tasas de letalidad son altas: en ausencia de intervención médica, alcanzan casi el 100% (145).

La vacunación frente al tétanos, la tosferina y la difteria está incluida en los programas de vacunación sistemática en muchos países del mundo, y en los países desarrollados el tétanos y la difteria son actualmente enfermedades raras. Sin embargo, el tétanos sigue siendo un importante problema de salud pública en muchas regiones del mundo donde los programas de inmunización son subóptimos, en particular en los países en vías de desarrollo. En los países de baja renta, el tétanos es frecuente en los recién nacidos y en las embarazadas que no han sido correctamente inmunizadas. La mayor parte de los casos de tétanos están relacionados con partos producidos en condiciones de higiene inadecuadas y con prácticas no asépticas en el cuidado del cordón umbilical, así como por falta de higiene posnatal (146).

El tétanos neonatal puede prevenirse inmunizando a las mujeres en edad reproductiva con TT, ya sea durante el embarazo o fuera de él. Las vacunas antitetánicas que contienen TT desencadenan una respuesta inmunitaria de tipo IgG1, y estas IgG1 son transferidas activamente a través de la placenta al feto con un 100% de eficiencia (147). Para

obtener una protección inmunitaria frente al tétanos a largo plazo se requieren dosis de refuerzo con TT. Los recién nacidos cuyas madres no tienen concentraciones protectoras de anticuerpos circulantes pueden permanecer desprotegidos frente al tétanos durante los primeros meses de vida. Por este motivo, la OMS actualmente recomienda la administración de dos dosis de vacunas que contengan TT en el primer embarazo. Estas dosis deben administrarse con un intervalo de 1 mes, y la primera dosis lo más pronto posible durante el embarazo. Asimismo, en los embarazos consecutivos hay que administrar una dosis de vacuna hasta alcanzar un máximo de cinco dosis (144,148).

Hay diferentes tipos de vacunas antitetánicas, pero todas se combinan con antígenos vacunales contra otras enfermedades: vacunas contra la difteria y el tétanos (DT), vacunas contra la difteria de baja carga y el tétanos (dT), vacunas contra la difteria, el tétanos y la tosferina de células completas (DTPc), vacunas contra la difteria, el tétanos y la tosferina acelular (DTPa), vacunas contra el tétanos, la difteria de baja carga y la tosferina acelular y de baja carga antigénica (dTap).

En los países cuyos programas nacionales de inmunización han alcanzado altas coberturas durante décadas, las tasas de incidencia del tétanos son muy bajas (138).

La meta mundial de eliminación del tétanos neonatal se estableció en la Asamblea Mundial de la Salud en 1989 con el objetivo de su reducción a menos de un caso por cada 1000 nacidos vivos en cada distrito en todos los países. En 1999, esta iniciativa fue ampliada y se incluyó también el tétanos materno; UNICEF y la OMS relanzaron la meta de eliminación del tétanos materno y neonatal como un importante problema de salud pública (38). Se estima que, en 2015, aproximadamente 148 millones de mujeres en edad fértil (incluyendo mujeres embarazadas) habían recibido al menos dos dosis de vacuna antitetánica en todo el mundo (38).

A pesar de que la implementación del programa para la eliminación del tétanos neonatal ha reducido la mortalidad por tétanos durante el primer mes de vida en un 96% en comparación con los casos estimados en 1988, la OMS estima que en el mundo todavía mueren 34.000 recién nacidos a causa de esta enfermedad (149).

A fecha de abril de 2018 hay aún 14 países que no han logrado la eliminación del tétanos materno y neonatal. Por lo tanto, sigue siendo necesario mantener los esfuerzos para conseguir la eliminación mundial de esta enfermedad infecciosa, sobre todo en los países africanos y asiáticos de donde provienen los casos de tétanos neonatal notificados en el mundo (145,149). Estos esfuerzos se centran en mantener la prevención mediante la vacunación, mejorar la atención perinatal y realizar profilaxis posexposición en zonas de alto riesgo (144).

En muchos países desarrollados, la administración de TT se está realizando como parte de la vacunación frente a la tosferina durante el embarazo. La vacunación frente a la tosferina se realiza con la vacuna dTpa, que contiene TT, toxoide diftérico y el componente acelular de la tosferina. La administración durante el embarazo de la vacuna que solo contiene TT no está indicada en las mujeres que han completado las series de inmunización antitetánica antes de la concepción en los países desarrollados (150).

#### **5.2.2.2. Vacuna antigripal**

##### **5.2.2.2.1. El virus de la gripe. Presentación clínica y carga de la enfermedad**

La gripe es una enfermedad de gran trascendencia en salud pública, que se caracteriza especialmente por la gran variabilidad antigénica del virus causal. Su importancia deriva de su gran capacidad de

difusión, su alta morbilidad, su repercusión sobre la mortalidad y sus consecuencias económicas, tanto en costes directos como en costes indirectos (151).

La gripe es una infección de vías respiratorias, aguda y muy contagiosa, con un periodo de incubación que oscila entre 1 y 3 días, y cuyo espectro clínico oscila desde formas asintomáticas hasta formas graves con compromiso sistémico. Su mecanismo de transmisión es por vía aérea a través de gotas respiratorias, así como por contacto directo con las secreciones respiratorias (152).

En la mayoría de personas sanas, la infección aguda generalmente es autolimitada con una duración entre 5 y 7 días, y se caracteriza por un inicio abrupto de los síntomas, con fiebre (38-40 °C), escalofríos, tos, cefalea, mialgia, rinorrea, dolor faríngeo, malestar general y anorexia. La presencia de molestias gastrointestinales, tales como vómitos, diarrea y dolor abdominal, no es infrecuente. Sus complicaciones, entre las que cabe destacar la neumonía viral primaria y las sobreinfecciones bacterianas (neumonía, otitis media o bronquitis, entre otras), pueden desencadenar un desenlace fatal (153,154).

Los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y son virus ARN, de cadena corta y segmentados. Existen tres tipos de virus gripales, A, B y C, cuya diferencia principal estriba en las variaciones antigénicas de la proteína de la matriz y de la nucleoproteína, que permiten su caracterización (155).

Los virus de la gripe A se clasifican en subtipos según sus glucoproteínas de membrana: la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Actualmente se reconocen 18 HA (H1-18) antigénicamente diferentes y 11 NA antigénicamente diferentes (N1-11), y su combinación designa el subtipo de virus. Actualmente, los subtipos H1 y H3 de la gripe A son endémicos en los humanos. Los

virus circulantes de gripe B se clasifican en dos grupos: linaje Yamagata y linaje Victoria (156). Los virus de la gripe A y B son causa de las epidemias estacionales, y las vacunas actuales están diseñadas para atacar a dichos virus. Los virus de la gripe C se detectan con mucha menos frecuencia y causan infecciones leves, que no representan un problema de salud pública. Asimismo, los tipos de virus de la gripe difieren en la variedad de huéspedes animales que pueden infectar: el ser humano es el único reservorio conocido de los virus de la gripe B y C, mientras que los de la gripe A también se encuentran en otros animales (154).

Debido a sus múltiples subtipos, mayor tasa de mutación y diversos huéspedes, los virus de la gripe A representan la mayor amenaza pandémica y causan las formas de la infección de más importancia en humanos, principalmente por su variabilidad antigénica. Estos virus de tipo A pueden presentar variaciones mayores, con cambios totales en sus antígenos de superficie por intercambio de segmentos génicos entre virus de origen animal y humanos (*antigenic shift*), y variaciones menores, con modificaciones más o menos intensas de los antígenos por mutaciones puntuales en su genoma (*antigenic drift*). En los virus de tipo B solo se observan variaciones menores. Estas variaciones menores, tanto para el tipo A como para el tipo B, se producen de manera continua cada 1 o 2 años. En cambio, las variaciones mayores, específicas de los virus de tipo A, son fenómenos poco frecuentes (cada 20 o 30 años). La infección por un determinado subtipo o variedad confiere escasa o nula protección frente a otros subtipos o variedades del virus. Esto explica las características epidemiológicas de la gripe: al aparecer nuevas variedades de virus ante las que la población carece de anticuerpos, la infección puede

propagarse con gran rapidez y alcanzar elevadas tasas de morbilidad (157).

Las tasas de ataque de la gripe y la gravedad de la enfermedad varían considerablemente de temporada en temporada y en todas las regiones del mundo. En los países templados, los virus de la gripe generalmente circulan de manera intensa durante los meses de invierno, mientras que en muchos países tropicales y regiones subtropicales la gripe se produce durante todo el año (158).

La OMS estima que cada año se producen 3-5 millones de casos graves y 290.000-650.000 muertes por gripe en el mundo (159). Durante una epidemia de gripe suele afectarse el 5-20% de la población, lo que puede incrementarse hasta el 30-50% en caso de pandemia (160). Aproximadamente el 25% de los procesos febriles agudos que ocurren durante la temporada gripal podrían deberse al virus de la gripe (161). En los Estados Unidos, las epidemias anuales ocurridas entre las temporadas 1993-1994 y 2007-2008 causaron una media de 63,5 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 37,5-236,6) hospitalizaciones por 100.000 personas-año. Las tasas más altas de hospitalizaciones se encontraron en los menores de 1 año (151,0/100.000 personas-año; IC95%: 105,3-659,6) y en los mayores de 65 años (309,1/100.000 personas-año; IC95%: 186,0-1103,7) (162). Ambos grupos de edad presentan un riesgo mayor de presentar complicaciones debidas a esta infección. En España, según datos del Centro Nacional de Epidemiología, en la temporada 1990-2000 se produjeron más de 3 millones de casos y 1500 defunciones directamente atribuibles a la gripe (163), y según un estudio realizado para el periodo 2005-2015 se produjeron 60.802 hospitalizaciones atribuibles a esta infección (142). La tasa de hospitalizaciones en dicho estudio ascendió a 13,08 casos por

100.000 habitantes, siendo más alta en el grupo de menores de 5 años, con 45,22 casos por 100.000 habitantes (164).

En los Estados Unidos, las tasas de hospitalización y mortalidad asociadas a la gripe son máximas en el grupo de mayores de 65 años, seguido de los de 50-64 años y de los niños menores de 1 año (165,166). Un hecho diferencial en situaciones de pandemia respecto a las situaciones de epidemia anual es la edad y la mortalidad de los afectados. Así, por ejemplo, en la pandemia de 1918 se observó que la mayor mortalidad se daba en los adultos jóvenes y (pero no tanto) en los mayores de 64 años (167). Este hecho puede ir asociado a la falta de exposición antigénica previa en las personas más jóvenes, lo que hace que las tasas de ataque sean mayores en estas. La gripe, por tanto, no es una enfermedad de la población geriátrica, sino que es una infección universal que afecta a todas las edades y a toda la población es susceptible.

#### **5.2.2.2.2. Efectos del virus de la gripe en gestantes y en recién nacidos**

Las embarazadas tienen un mayor riesgo de complicaciones asociadas a la gripe; sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al aumento del riesgo asociado a la infección por el virus de la gripe en las embarazadas y sus fetos aún no se conocen por completo. Algunas razones que se han expuesto para explicar el aumento de las complicaciones asociadas a la gripe y el curso clínico más grave en las gestantes han sido una mayor exposición al virus gripal por contacto con niños, que tienen tasas más altas de infección gripal y mayor excreción viral, así como la falta de tratamiento antiviral administrado a las mujeres embarazadas (168). No obstante, a pesar de que en los últimos años existe mucha más información respecto a las medidas de prevención de la gripe y se dispone de

mejores herramientas para el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de esta enfermedad en las embarazadas, no se ha observado una disminución de los cuadros clínicos graves ni de las complicaciones asociadas a la gripe en este colectivo. Esto sugiere que la alta incidencia de enfermedad grave no puede atribuirse solo a una mayor incidencia de infección.

Los cambios anatómicos y fisiológicos que ocurren durante el embarazo aumentan el riesgo de insuficiencia respiratoria y complican el tratamiento de las enfermedades respiratorias (169,170). Estos cambios consisten en una elevación del diafragma para acomodar el útero, un aumento de la frecuencia respiratoria, un incremento de la presión intraabdominal, una disminución de la distensibilidad del tórax y, como consecuencia, un mayor riesgo de aspiración. La disminución de la capacidad funcional residual debida a un mayor volumen espiratorio puede conllevar un colapso alveolar. Adicionalmente, durante el embarazo, el volumen tidal aumenta para satisfacer las necesidades de mayor oxigenación, lo cual a su vez aumenta la ventilación minuto, lo que ocasiona una caída de la presión arterial parcial de dióxido de carbono y una acidosis metabólica compensada. Estos cambios cardiopulmonares y el aumento de la frecuencia respiratoria necesario para compensar la acidosis metabólica hacen que las embarazadas sean más susceptibles a presentar complicaciones respiratorias, las predispone al desarrollo de edema pulmonar y conlleva que estas complicaciones sean más difíciles de tratar (170).

El edema pulmonar también puede predisponer a que las embarazadas desarrollen neumonías bacterianas secundarias. Los estudios de autopsias de gestantes fallecidas durante la pandemia de 1918 sugieren que el edema pulmonar sería el entorno propicio para

el crecimiento bacteriano secundario, y que la neumonía grave fue la causa de la muerte de la mayoría de las gestantes (171).

Las embarazadas con comorbilidad cardiovascular, como hipertensión y enfermedad cardíaca crónica, tienen un riesgo especialmente alto de insuficiencia respiratoria debido a la infección por virus de la gripe (172).

Los cambios anatómicos y fisiológicos que potencialmente aumentan el riesgo de complicaciones asociadas a la gripe se hacen más importantes a medida que la gestación progresa, coincidiendo temporalmente con una mayor morbilidad y una mortalidad más alta asociadas a la gripe en el tercer trimestre (173,174).

Tal y como ha sido descrito en el apartado sobre el sistema inmunitario durante el embarazo, los cambios inmunomoduladores que ocurren durante el embarazo tendrían su principal efecto en la progresión de las enfermedades (175–180). Asimismo, la interrupción o la reducción de esta inmunomodulación se ha vinculado a muerte fetal (181,182). En el caso de la gripe, se ha observado que la replicación del virus es significativamente mayor en las células mononucleares de sangre periférica incubadas con suero obtenido durante el tercer trimestre de gestación. Cuando dichas células de gestantes del tercer trimestre se incuban con el virus de la gripe muestran una expresión genética antiviral reducida (183). En modelos animales, las infecciones graves o letales debidas al virus de la gripe durante el embarazo se han asociado a respuestas inflamatorias exacerbadas (184). Los resultados de todos los estudios descritos son concordantes con la posibilidad de que los cambios inmunitarios que ocurren durante el embarazo producirían una respuesta inmunitaria ineficiente frente al virus de la gripe, lo que en clínica se traduciría en una infección gripal exacerbada. No obstante,

estas observaciones no explican por completo el mayor riesgo de muerte asociada a la gripe que se observa en las embarazadas.

Además del efecto que tiene la gripe en la morbilidad y la mortalidad maternas, también tiene un potencial efecto en la morbilidad y la mortalidad fetales y perinatales. La viremia y el paso transplacentario del virus de la gripe son excepcionales, y es más probable que los resultados adversos en el feto sean una consecuencia de los efectos inflamatorios de la fiebre y de la enfermedad materna grave (185).

En una cohorte de gestantes durante la pandemia de gripe A(H1N1) de 2009 se presentaron complicaciones neonatales graves en el 83% de las mujeres hospitalizadas por gripe grave, en comparación con solo el 12% de las mujeres que no requirieron hospitalización (186).

A pesar de que algunos estudios no han mostrado ningún efecto de la gripe durante el embarazo sobre las complicaciones obstétricas (187), muchos otros han encontrado un mayor riesgo de aborto, muerte fetal, muerte neonatal, parto pretérmino y bajo peso al nacer (BPN) (61,152, 168,171–179).

Un estudio realizado en el Reino Unido sobre los efectos de la pandemia de gripe A(H1N1) de 2009 mostró que las gestantes hospitalizadas por gripe pandémica presentaron tres veces más riesgo de parto prematuro (194). A pesar de que no se ha evidenciado un efecto teratógeno directo del virus de la gripe (195), la hipertermia materna como consecuencia de la infección gripal se ha asociado con un mayor riesgo de anomalías congénitas, en particular de defectos del tubo neural (196). Asimismo, de acuerdo con la hipótesis de Barker, las infecciones por gripe *in utero* u otras perturbaciones de las condiciones fetales podrían tener

consecuencias patológicas incluso en la edad adulta, lo cual podría atribuirse a cambios epigenéticos (197).

Aunque la mayor parte de la evidencia disponible respecto a los efectos del virus de la gripe sugiere un incremento de las complicaciones obstétricas, muchos de los estudios realizados han sido cuestionados debido a limitaciones metodológicas (198). Una de las limitaciones más relevantes es la falta de concordancia entre las definiciones de caso de complicación obstétrica utilizadas en los diferentes estudios. Además, otro sesgo analítico importante ha sido el no considerar la interacción del tiempo gestacional, el tiempo de circulación de la gripe y las variables de resultado que se pretende analizar en los estudios (199). Por lo tanto, en futuros estudios será necesario tener en cuenta estas cuestiones metodológicas para poder determinar el real efecto de la gripe en las complicaciones obstétricas previamente descritas.

En relación con el impacto de la gripe durante la infancia, los lactantes menores de 6 meses son quienes tienen la carga más alta de complicaciones y de muertes asociadas a la gripe (200). En los casos pediátricos graves de infección gripal pueden presentarse complicaciones como neumonía, insuficiencia respiratoria aguda, infección bacteriana secundaria, convulsiones febriles y complicaciones neurológicas como encefalopatía y encefalitis (201,202). La infección por el virus de la gripe también se ha asociado con apneas en los neonatos (203). Sin embargo, en los neonatos y lactantes son comunes las manifestaciones no febriles o no respiratorias de la infección (204,205). La presentación de la gripe con signos clínicos inespecíficos dificulta la realización de una adecuada vigilancia epidemiológica de esta enfermedad. Otro factor que dificulta la estimación de la carga real de la enfermedad es el hecho de que las complicaciones graves asociadas a la gripe, tales

como la neumonía, pueden ocurrir varios días después de la infección viral primaria. Por lo tanto, cuando el paciente es hospitalizado por dicha complicación, es posible que los instrumentos diagnósticos disponibles, que son poco sensibles para detectar la gripe cuando la carga viral es baja, den resultados falsos negativos (206). Es probable que la carga real de la enfermedad atribuible a la gripe en los niños pequeños esté infraestimada en la mayoría de los estudios realizados (207).

Al igual que el resto de la población, las gestantes constituyen un colectivo que se expone anualmente al virus de la gripe. Irving et al. (190), en un estudio de seroprevalencia realizado en Inglaterra durante la temporada gripal 1993-1994, observaron que el 11% de 1659 gestantes incluidas aumentaron hasta cuatro veces el título de anticuerpos frente al virus de la gripe respecto a los títulos medidos antes del inicio de la temporada gripal, lo que indica la elevada frecuencia de exposición a los virus circulantes.

Asimismo, según los datos obtenidos de mujeres embarazadas o en edad reproductiva, cada año un 20-30% de las gestantes tendrían una enfermedad similar a la gripe (ILI, *influenza like illness*) y la mitad de estas mujeres (10%) tendría una gripe confirmada por laboratorio (208). Por lo tanto, la gripe constituye una de las infecciones más comunes durante el embarazo, y las gestantes sufren una cantidad desproporcionada de la carga de enfermedad de la gripe cada año.

Además de en las embarazadas y las puérperas, las infecciones gripales graves se presentan con más frecuencia en los ancianos (mayores de 65 años), los niños pequeños, las personas con obesidad mórbida y aquellas con comorbilidad (enfermedad pulmonar, enfermedad cardíaca, diabetes o inmunosupresión) (209).

Por lo tanto, las gestantes con comorbilidad también pueden constituir un grupo particularmente vulnerable.

### **5.2.2.2.3. Morbilidad y mortalidad asociadas a la gripe en gestantes, recién nacidos y lactantes**

#### **5.2.2.2.3.1. Morbilidad y mortalidad asociadas a la gripe pandémica en gestantes**

Durante las pandemias de gripe se ha observado que las embarazadas tenían un mayor riesgo de complicaciones asociadas a la gripe, y que presentaban una alta tasa de hospitalizaciones y una alta tasa de mortalidad. Antes de contar con pruebas de diagnóstico rápido y con programas de vigilancia poblacional, esta mayor carga de enfermedad de la gripe en las gestantes se determinó basándose en series de casos hospitalarios. Durante la pandemia de 1918, la tasa de letalidad en las gestantes fue del 27%, y alcanzó el 45% en las embarazadas que requirieron hospitalización (210). Durante la pandemia de 1957, la gripe fue la primera causa de mortalidad materna, representando el 20% de todas las muertes en gestantes (211); en el Estado de Nueva York, de las 216 muertes documentadas aquel año, 22 ocurrieron en gestantes no vacunadas, de las que solo siete tenían una enfermedad de base (212). En ambas pandemias, las tasas de mortalidad fueron más altas en las gestantes en los últimos trimestres de la gestación (193-195). Asimismo, en estudios *post mortem* se demostró que la causa de la muerte en las mujeres embarazadas era la insuficiencia respiratoria causada por una neumonía primaria fulminante en lugar de una neumonía bacteriana secundaria, que constituyó la causa más frecuente de

muerte en las víctimas no embarazadas durante dichas pandemias (213).

Durante la pandemia de gripe A (H1N1) de 2009 fue la primera vez que pudo evaluarse el impacto de la gripe pandémica en embarazadas utilizando las nuevas herramientas de vigilancia epidemiológica disponibles. De manera similar a las pandemias anteriores, desde los inicios de la de 2009 el embarazo fue reconocido como un potencial factor de riesgo para presentar complicaciones asociadas a la gripe y para tener un ingreso hospitalario (214,215). Van Kerkhove et al. (216) analizaron en un gran metaanálisis los datos provenientes de estudios observacionales realizados en 10 países, y calcularon un riesgo relativo (RR) de 6,8 (IC95%: 4,5-12,3) para hospitalización y de 1,9 (IC95%: 0,0-2,6) para muerte debida a la gripe A (H1N1) de 2009, confirmada por laboratorio, en mujeres embarazadas en comparación con mujeres en edad fértil no embarazadas. En este estudio, el RR para la muerte debida a la gripe pandémica no resultó estadísticamente significativo, debido a que existía una gran variabilidad en cuanto a las tasas de letalidad en las embarazadas en los países incluidos en el metaanálisis. Por ejemplo, en uno de ellos, que correspondía a un análisis de los datos obtenidos en el Emerging Infections Program (EIP; un proyecto colaborativo entre los CDC y 10 Estados de los Estados Unidos), Creanga et al. (217) mostraron que, en comparación con las mujeres no embarazadas en edad fértil, las embarazadas tuvieron estancias hospitalarias más cortas, pocas tuvieron el diagnóstico de neumonía en el momento del alta hospitalaria y finalmente tuvieron menor probabilidad de ser admitidas en cuidados intensivos o de morir debido a la gripe pandémica. En consecuencia, las diferencias según los países evidenciadas en el

metaanálisis de Van Kerkhove et al. (216) podrían atribuirse a diferencias en la calidad de la atención obstétrica y de los servicios de cuidados críticos, a comportamientos específicos de la población relacionados con la demanda de atención sanitaria y, lo más importante, al nivel de sensibilización del personal sanitario respecto a los riesgos de la infección por el virus de la gripe en las embarazadas, y en consecuencia las prácticas de prescripción de antivirales y de hospitalización preventiva en este colectivo. De todas formas, de manera similar a lo observado durante las pandemias gripales de 1918 y 1957, en los estudios en que se ha realizado un análisis conjunto de los datos procedentes de diversos países, las embarazadas constituían una fracción desproporcionada del total de las muertes observadas en mujeres en edad fértil durante la pandemia gripal de 2009 (216,218). Los datos de algunos estudios respecto a las hospitalizaciones asociadas a la gripe A (H1N1) pandémica en países de alta renta se describen en la tabla 3.

En España existen escasos datos publicados sobre la gripe pandémica. Un estudio prospectivo de cohortes que incluyó mujeres embarazadas y no embarazadas en edad reproductiva con un diagnóstico comprobado de gripe pandémica A (H1N1) de 2009, y que fueron admitidas en cualquiera de los 13 hospitales españoles participantes entre el 12 de junio y el 10 de noviembre de 2009, demostró que las embarazadas, en comparación con las no embarazadas, se encontraban principalmente en el tercer trimestre del embarazo, eran más jóvenes, eran en mayor proporción de origen no español, tenían un nivel de educación superior y presentaban mayor probabilidad de haber realizado algún viaje antes del comienzo de los síntomas de la gripe. Finalmente, de las embarazadas incluidas en

dicho estudio ninguna falleció ni requirió cuidados intensivos como consecuencia de la infección por gripe pandémica (219). Los resultados de este estudio sobre los efectos de la gripe pandémica en las embarazadas son discordantes con la evidencia previamente publicada en el mundo. Sin embargo, hay que tener en cuenta el contexto de atención clínica en el que se realizan los estudios en embarazadas, tal como lo ha demostrado otro estudio español (220) que incluyó 98 embarazadas y 112 mujeres no embarazadas con gripe A (H1N1) de 2009. En este estudio, la gripe pandémica de 2009 no estuvo asociada con peores resultados en mujeres embarazadas hospitalizadas en comparación con mujeres no embarazadas en edad reproductiva, pero los autores especificaron que había que tener en cuenta que esto se produjo en un contexto de diagnóstico y terapia antiviral precoces. En dicho estudio, un porcentaje mayor de gestantes en comparación con no gestantes recibieron tratamiento antiviral temprano (41% *versus* 28%;  $p = 0,03$ ). Asimismo, la gripe tuvo una evolución más grave en las pacientes no embarazadas que en las embarazadas en cuanto a los resultados de ingreso en la UCI (18% *versus* 2%;  $p < 0,001$ ) y de muerte (5 *versus* 0;  $p = 0,06$ ) (220).

**Tabla 3. Principales estudios publicados sobre hospitalizaciones relacionadas con la pandemia de gripe A (H1N1) 2009 en gestantes.**

Características del estudio	Estados Unidos Louie et al. (221)			Estados Unidos Creanga et al. (217)		Canadá Rolland-Harris et al. (222)		España Morales et al. (219)	
	No embarazadas	Embarazadas	Puérperas	No embarazadas	Embarazadas	No embarazadas	Embarazadas	No embarazadas	Embarazadas
N.º mujeres con gripe A (H1N1) 2009	137	94	8	1088	489	1341	263	170	49
Edad media o grupo de edad (años)	28 (15-44)*	26 (16-42)*	28 (22-33)*	20-24 (16,4%)* 25-29 (19,2%)*	20-24 (32,7%)* 25-29 (28,6%)*	25-34 (34,8%)* 35-44 (31,2%)*	25-34 (48,3%)* 35-44 (14,1%)*	30-34 (11,4%) >34 (35,9%)	30-34 (38,8%) >34 (26,5%)
Trimestre gestacional									
Primero	N/A	N/A	N/A	N/A	27 (5,5%)	N/A	N/A	N/A	4 (8,2%)
Segundo					144 (29,4%)				8 (16,3%)
Tercero					280 (57,3%)				37 (75,5%)
Comorbilidad	82/137 (60%)*	32/93 (34%)*	2/8 (25%)*	330 (30,3%)*	333 (68,1%)*	379 (28,3%)	51 (19,4%)	Obesidad: 19 (65,5%) Asma: 38 (22,5%)	Obesidad: 10 (34,5%) Asma: 6 (12,2%)
Ingreso en la unidad de cuidados intensivos	41 (30%)	18 (19%)	4 (50%)	252 (23,2%)*	57(11,7%)*	230 (17,2%)	29 (11%)	N/A	N/A
Ventilación mecánica	36/122 (30%)*	13/91 (14%)*	3/8 (38%)*	137 (12,6%)*	27 (5,5%)*	N/A	N/A	N/A	N/A
Tratamiento antiviral**	28/82 (34%)	30/60 (50%)	3/7 (43%)	892 (82%)	423 (86,5%)	N/A	N/A	112 (65,9%)	34 (69,4%)
Tratamiento antibiótico	80/137 (58%)	42/94 (45%)	7/8 (88%)	N/A	N/A	N/A	N/A	95 (73,1%)*	16 (39%)*
Estancia media hospitalaria	4 (1-41)*	3 (1-76)*	6 (1-36)*	3 (0-145)*	2 (0-46)*	N/A	N/A	≤3días: 52 (33,1%)	≤3días: 24 (55,8%)
Muerte	17	6	2	31 (2,9%)	5 (1%)	52 (3,9%)	4 (1,5%)	N/A	N/A

\* Diferencias estadísticamente significativas entre embarazadas y no embarazadas/puérperas (p <0,05).

\*\*En el estudio de Louie et al. se refiere al tratamiento antiviral las primeras 48 horas.

#### **5.2.2.2.3.2. Morbilidad y mortalidad asociadas a la gripe estacional en gestantes**

Durante las temporadas de gripe no pandémica, las embarazadas tienen una incidencia de enfermedad respiratoria aguda y de infección por el virus de la gripe comparable a la de las mujeres no embarazadas de la misma edad (102,171,204-208). Sin embargo, las embarazadas experimentan una carga de enfermedad grave debida a la gripe estacional desproporcionadamente mayor. En los Estados Unidos, en un análisis de tres temporadas interpandémicas de gripe, de 2005-2006 a 2007-2008, las embarazadas representaron el 2,9% de todos los adultos hospitalizados con gripe confirmada por laboratorio (227). Esta proporción estaría muy por encima de la fracción de la población de los Estados Unidos que se encuentra embarazada en un momento dado. Adicionalmente, en un estudio que analizó las temporadas de gripe estacional de 2005-2006 a 2008-2009, Creanga et al. (217) observaron que las hospitalizaciones asociadas a la gripe en gestantes representaron un 23,5% de todas las hospitalizaciones asociadas a la gripe en mujeres en edad reproductiva.

Numerosos estudios observacionales han cuantificado la carga excesiva o el riesgo de enfermedad mediante la estimación de las hospitalizaciones o de las muertes en mujeres embarazadas en comparación con no embarazadas. La mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en Norteamérica y tienen ciertas diferencias en la metodología utilizada, por lo que la comparación entre ellos no siempre es posible.

En uno de los primeros estudios, realizado en los Estados Unidos por Neuzil et al. (152), se analizaron datos de gestantes que recibían atención sanitaria como parte del programa Medicaid de

Tennessee, correspondientes a 20 temporadas de gripe (1974-1993). En dicho estudio se estimaron las tasas de hospitalización por enfermedad cardiopulmonar durante tres temporadas (temporada de gripe, temporada de perigripe y temporada de no gripe) en gestantes, no gestantes y puérperas. Durante el periodo de gripe, las embarazadas sin patología asociada tuvieron significativamente tasas más altas de hospitalización (6,46, 12,58 y 21,74 por 10.000 mujeres-mes en el primero, segundo y tercer trimestre de gestación, respectivamente), en comparación con tasas de 5,37 y 5,62 por 10.000 mujeres-mes en no embarazadas y puérperas. Según estas estimaciones, la tasa de hospitalizaciones durante la temporada gripal en las gestantes aumentaba conforme lo hacía la edad gestacional. Además, los autores, para estimar los eventos atribuibles a la gripe en la cohorte de estudio, calcularon el riesgo atribuible restando a las tasas obtenidas durante el periodo de gripe las tasas obtenidas durante el periodo de perigripe. En las gestantes sanas, dichas estimaciones mostraron un riesgo atribuible a la gripe de 3, 6 y 10 hospitalizaciones por 10.000 mujeres-mes durante el primer, el segundo y el tercer trimestres del embarazo. Y en las gestantes con patología de base, como asma o diabetes, este riesgo atribuible a la gripe ocasionó 31, 16 y 21 hospitalizaciones por 10.000 mujeres-mes durante el primer, el segundo y el tercer trimestres, respectivamente (174).

En otro estudio realizado en los Estados Unidos, Hartert et al. (228) analizaron la morbilidad materna y perinatal en 58.640 gestantes durante las ocho temporadas de 1985-1986 a 1993-1994, y observaron que la tasa de hospitalización en las gestantes con asma bronquial aumentaba hasta 90 casos por 1000 en el tercer trimestre, en comparación con 4 por 1000 en las gestantes sanas (228). Adicionalmente, otros dos estudios que analizaron el riesgo de

hospitalizaciones durante el embarazo en los Estados Unidos de 1998 a 2008 encontraron que las hospitalizaciones asociadas a un diagnóstico de enfermedad cardiopulmonar durante la temporada de gripe tuvieron no solo estancias más prolongadas, sino que además representaron mayores costes sanitarios en comparación con las hospitalizaciones debidas a otros diagnósticos (229,230).

En Canadá, Dodds et al. (173) realizaron un estudio en una cohorte histórica de 134.188 gestantes de Nova Scotia durante 13 temporadas de gripe (1990-2002). Las tasas de hospitalizaciones por enfermedad respiratoria en la temporada gripal fueron más bajas que las halladas en el estudio de Neuzil et al. (174), con cifras de 2,4, 3,0 y 7,4 hospitalizaciones por 10.000 mujeres-mes para las gestantes sanas durante el primer, el segundo y el tercer trimestres, respectivamente, en comparación con 1,4 hospitalizaciones por 10.000 mujeres-mes en mujeres no embarazadas. Las gestantes con comorbilidad también presentaron tasas más altas de hospitalizaciones por eventos respiratorios durante la temporada gripal, con tasas de 16,3, 19,4 y 44,9 hospitalizaciones por 10.000 mujeres-mes para las gestantes sanas durante el primer, el segundo y el tercer trimestres, respectivamente, en comparación con 5,7 hospitalizaciones por 10.000 mujeres-mes en mujeres no embarazadas (173). Schanzer et al. (231), en otro estudio realizado en Canadá, también hallaron que aproximadamente 300 hospitalizaciones de mujeres embarazadas por año eran atribuibles a la gripe, de las cuales 140 correspondían a mujeres con comorbilidad. Esto supone una tasa de hospitalización de 150 por 100.000 mujeres embarazadas por año. El asma fue el factor de riesgo más importante en este estudio, y las embarazadas con asma tuvieron 450 hospitalizaciones por 100.000 mujeres embarazadas atribuibles a la gripe.

Muy pocos estudios han valorado el exceso de visitas médicas por enfermedad respiratoria aguda en embarazadas durante la temporada gripal. En el estudio de Dodds et al. (173) en Canadá no se evidenció un aumento de la tasa de visitas ambulatorias durante la temporada de gripe en gestantes en comparación con no gestantes. Solo en un estudio en el que se incluyeron cinco temporadas de gripe, de 1975-1976 a 1979-1980, Mullooly et al. (232) demostraron un incremento significativo de las visitas médicas relacionadas con la gripe, pero únicamente durante una temporada epidémica. Este estudio incluía un análisis de pocas temporadas de gripe y no estratificó los resultados por trimestre gestacional; por lo tanto, es posible que haya una limitación del poder estadístico para detectar una asociación.

Basándose en todos los datos provenientes de los estudios comentados, puede concluirse que, hasta la fecha, la evidencia disponible indica que existe una carga de enfermedad significativa asociada a la gripe estacional durante el embarazo. En la tabla 4 se encuentra un resumen de todos los estudios poblacionales que han estimado la morbilidad asociada a la gripe estacional en gestantes.

En relación con los aspectos metodológicos de los estudios descritos, deben hacerse algunas consideraciones. La mayoría de los estudios observacionales realizados han utilizado resultados *proxy* para estimar la carga de enfermedad asociada a la gripe (como los códigos de diagnóstico de enfermedades cardiopulmonares o de enfermedad respiratoria aguda durante la temporada de gripe). Esta estrategia de análisis puede haber originado ciertos sesgos, como un sesgo de detección (*ascertainment bias*), al haber capturado exposiciones o resultados que no eran atribuibles a la gripe, o un sesgo de clasificación al atribuir casos a la gripe que debieron ser atribuidos a otros virus respiratorios no gripales.

**Tabla 4. Principales estudios publicados sobre morbilidad asociada a la gripe estacional en gestantes en Norteamérica y Europa.**

Autor (año) (ref.)	Años de estudio, lugar	Variables resultado	Consideraciones análisis estadístico				Grupo de comparación	Exceso de morbilidad (RTI, IC95%)		
			Diseño del estudio	Gripe confirmada por laboratorio	Estratificación según comorbilidad	Estratificación según trimestre gestacional		Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
Mullooly et al. (1986) (232)	1975-1979, Oregon (EE.UU.)	Visitas médicas por enfermedad respiratoria aguda	Base poblacional, cohorte retrospectiva	No	No	No	Mujeres no embarazadas	RTI no calculada. Exceso de eventos por gripe significativo durante temporada de gripe epidémica 1978		
Neuzil et al.* (1998) (174)	1974-1993, Tennessee (EE.UU.)	Hospitalizaciones por enfermedad cardiorrespiratoria	Base poblacional, cohorte retrospectiva	No	Sí	Sí	Puérperas	3,1 (0,4-5,7)	6,3 (2,9-9,7)	10,5 (6,7-14,3)
Hartert et al. (2003) (228)	1985-1993, Tennessee (EE.UU.)	Hospitalizaciones por enfermedad respiratoria	Base poblacional, cohorte retrospectiva	No	No	Sí	Mujeres embarazadas primer trimestre	Categoría referencia	1,50 (1,01-2,23)	2,81 (1,98-3,99)
Dodds et al.** (2007) (173)	1990-2002, Nova Scotia (Canadá)	Hospitalizaciones por enfermedad respiratoria	Base poblacional, cohorte retrospectiva	No	Sí	Sí	Mujeres no embarazadas (misma cohorte 1 año antes del embarazo)	1,74 (1,0-2,8) 2,9 (1,5-5,4)	2,1 (1,3-3,3) 3,4 (1,9-6,0)	5,1(3,6-7,3) 7,9 (5,0-12,5)
Schanzer et al. (2007) (231)	1994-2000, Canadá	Hospitalizaciones por enfermedad respiratoria	Base poblacional, cohorte retrospectiva	No	Sí	No	Mujeres no embarazadas	RTI = 18 para mujeres embarazadas frente a mujeres no embarazadas		
Creanga et al. (2011) (217)	1998-2008, 10 centros EIP (EE.UU.)	Estancia hospitalaria, ventilación mecánica, ingreso UCI, diagnóstico de neumonía y muerte entre las hospitalizaciones por gripe	Base poblacional, cohorte retrospectiva	Sí	No	No	Mujeres no embarazadas	RTI no estimada. Mujeres no embarazadas presentaron mayores estancias, tuvieron más probabilidad de ventilación mecánica, ingreso en UCI, diagnóstico de neumonía al alta. No hubo diferencias en tasas de letalidad		

Merk et al. (2014) (233)	Suiza, 2003-2009	Número necesario a vacunar Hospitalizaciones atribuibles a gripe (diagnósticos de gripe y de enfermedad respiratoria posiblemente relacionada con gripe)	Base poblacional, cohorte retrospectiva	No	No	Sí	Sin grupo de comparación	Media hospitalizaciones atribuibles a gripe por 100.000 embarazadas = 30,2 Media hospitalizaciones por temporada gripe en 1- trimestre: 6 (rango: 1-10); 2° trimestre: 14 (rango: 6-26); 3- trimestre: 11 (rango: 1-14)
Jit et al. (2011) (234)	Reino Unido, (2000-2009)	Estudio de coste-efectividad de vacunación de gripe estacional en gestantes	Base poblacional, cohorte retrospectiva	No	No	Sí	Sin grupo de comparación	Incidencia anual de hospitalizaciones por gripe en embarazadas: 0,13% Riesgo de hospitalización por gripe en 1- trimestre: 0,09% (EE: 0,01); 2° trimestre: 0,11% (EE: 0,02); 3- trimestre: 0,2% (EE: 0,03) Riesgo de visitas ambulatorias por gripe en 1- trimestre: 2,5% (DE: 0,4), 2° trimestre: 2,7% (DE: 0,5); 3- trimestre: 2,3% (DE: 0,4)

DE: desviación estándar; EE: error estándar; EIP: Emerging Infections Program; IC95%: intervalo de confianza al 95; RTI: razón de tasa de incidencias; UCI: unidad de cuidados intensivos.

\*Se muestran los riesgos atribuibles a la gripe en gestantes sanas (tasas de hospitalizaciones por 10.000 mujeres mes en cada trimestre del embarazo en temporada de gripe menos las tasas de hospitalizaciones en cada trimestre del embarazo en temporada de perigripe).

\*\*Se muestran las RTI primero en gestantes sanas y luego las RTI en gestantes con comorbilidad.

Adaptada de Phadke et al. (62).

Ciertamente, estos posibles sesgos en los estudios observacionales publicados que han medido la carga de enfermedad atribuible a la gripe en gestantes hacen que las comparaciones directas entre ellos sean complejas. Sin embargo, se debe constatar que los estudios que minimizan estos sesgos al estudiar solo los casos de gripe confirmada por laboratorio han dado resultados notablemente consistentes, que fortalecen aún más las conclusiones de los estudios observacionales realizados previamente. Por ejemplo, en el análisis de los datos del EIP, más del 70% de las hospitalizaciones debidas a la gripe confirmada por laboratorio en las embarazadas se producían durante el segundo o el tercer trimestres, en concordancia con los hallazgos de los estudios observacionales sobre la gripe pandémica y la gripe estacional (217,227).

De hecho, desde nuestro punto de vista, las estimaciones de la incidencia de la enfermedad por gripe que se basan en resultados *proxy* pueden subestimar la carga real de enfermedad por gripe en las embarazadas. Esto se produciría debido a varias razones. En primer lugar, las enfermedades respiratorias causadas por el virus de la gripe pueden asociarse a otros diagnósticos de complicaciones obstétricas, y estas a su vez pueden suplantar el diagnóstico de gripe en las bases de datos administrativas. En segundo lugar, al utilizar bases de datos que se basan en los registros de nacidos vivos se excluirían sistemáticamente las embarazadas que pudieron padecer una infección gripal en las etapas iniciales del embarazo y sufrir un aborto como resultado. Finalmente, el potencial sesgo de clasificación al incluir casos producidos por virus no gripales puede, en realidad, diluir la estimación de la gravedad de los casos atribuibles a la gripe.

En cuanto a la mortalidad por gripe estacional en las embarazadas, ha sido inadecuadamente caracterizada y por lo tanto

se desconoce. En un extenso metaanálisis, Mertz et al. (235) solo encontraron un estudio que daba información respecto al embarazo como un factor de riesgo de muerte por gripe estacional, y basándose en ese estudio llegaron a la conclusión de que el embarazo no constituía un aumento del riesgo de muerte. Es importante señalar que los estudios previos cuyo objetivo fue estimar la asociación entre el embarazo y la muerte debida a la gripe estacional se caracterizaron por tener poco poder estadístico para calcular dicho riesgo. En un estudio realizado por Callaghan et al. (236) se reportaron solo 40 muertes maternas atribuibles a la gripe durante las temporadas gripales de 1998-1999 a 2004-2005, según datos provenientes del Pregnancy Mortality Surveillance System (PMSS) de los CDC(236). Otros análisis similares de datos provenientes del PMSS de 1979-1997 y de 2006-2010 muestran que no hubo casos de muertes específicamente atribuidos a la gripe, lo cual excluye cualquier posibilidad de evaluar el riesgo de mortalidad asociada a la gripe. De manera similar, los ensayos clínicos previos sobre inmunización materna frente a la gripe también carecían de suficiente tamaño muestral como para permitir detectar cualquier efecto protector de la vacunación frente a la muerte asociada a la gripe (42,43). No obstante, un análisis conjunto de los tres ensayos clínicos recientemente completados sobre la vacunación antigripal en embarazadas podría dar nueva información, en un futuro cercano, en lo que respecta a la mortalidad asociada a la gripe estacional (237).

Tempia et al. (187), utilizando datos de estadísticas vitales en Sudáfrica de 1999 a 2009, estimaron la mortalidad atribuible a la gripe en mujeres embarazadas no infectadas e infectadas por el VIH. Los resultados muestran un RR de muerte debida a gripe estacional en gestantes no infectadas por el VIH de 2.4 respecto a las mujeres

no embarazadas. Hasta la fecha, este es el único estudio de mortalidad por gripe estacional que se ha realizado utilizando modernas herramientas epidemiológicas (187).

Un aspecto que cabe destacar es que la mayoría de los estudios de carga de la enfermedad por gripe en embarazadas se han llevado a cabo en países desarrollados, como los Estados Unidos y Canadá, y son muy escasos o inexistentes los realizados en otras regiones desarrolladas, como Europa. El Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) puso énfasis en la necesidad de realizar estudios europeos sobre vacunación materna, y en concreto sobre la vacunación materna antigripal en este continente (238), debido a que las recomendaciones de vacunación en las embarazadas se basaban sobre todo en la evidencia proveniente de Norteamérica. Resulta claro que es necesaria una información específica europea, debido no solo a la heterogeneidad de la gripe en el mundo, sino también a diferencias intrínsecas a los servicios sanitarios en las distintas regiones del mundo. En un estudio realizado en Suecia, cuyo objetivo principal era determinar el número necesario de mujeres a vacunar para prevenir una hospitalización por gripe en gestantes, se estimó que durante las temporadas de gripe de 2003-2004 a 2008-2009 la media de hospitalizaciones atribuibles a la gripe ascendió a 29 por temporada gripal, lo que correspondía a una tasa media de 30,2 hospitalizaciones por 100.000 embarazadas (233). En contraste, en el estudio de Jit et al. (234) de coste-efectividad de la vacunación antigripal en Inglaterra, durante las temporadas de gripe de 2000-2001 a 2008-2009, según el modelo utilizado para estimar el número de hospitalizaciones atribuibles a gripe en gestantes la cifra ascendía a 815 hospitalizaciones anuales, lo que corresponde a una incidencia anual de un 0,13% de hospitalizaciones. Esta gran

variabilidad en los resultados de estos estudios europeos, en los que se utilizaron modelos matemáticos para realizar las estimaciones de las hospitalizaciones atribuibles a la gripe, puede deberse principalmente a diferencias metodológicas en la estimación de la morbilidad asociada a la gripe en gestantes, pero también podría atribuirse a diferencias reales en la carga de la gripe en cada uno de estos países. Por tales motivos, sigue siendo muy importante disponer de más datos de la morbilidad y la mortalidad asociadas a la gripe en los países desarrollados y no desarrollados, para poder establecer el verdadero impacto que tendrían los programas de inmunización materna.

Tras la publicación del tercer artículo que forma parte de esta tesis doctoral por compendio de publicaciones, en el que se estimaron las tasas de hospitalización y de visitas ambulatorias asociadas a la gripe en gestantes de Cataluña, Mazagatos et al. (221) publicaron un estudio en el que estimaban el riesgo asociado a hospitalización por gripe grave confirmada por laboratorio en mujeres embarazadas durante las temporadas de gripe de 2010-2011 a 2015-2016 en España. Los autores señalan que las embarazadas tendrían un riesgo 7,8 veces más alto de ser hospitalizadas por una gripe grave en comparación con las mujeres no embarazadas. En dicho estudio también se reportaron coberturas vacunales frente a la gripe muy bajas, del 3,6%. Los resultados de este estudio aportan información adicional respecto a los hallazgos mostrados en la presente tesis doctoral y están en consonancia con ellos, demostrando que las gestantes, además de presentar un mayor riesgo de hospitalización y de visitas ambulatorias atribuibles a la gripe, tienen también un mayor riesgo de desarrollar formas clínicas graves de gripe en comparación con las mujeres no embarazadas (239).

### **5.2.2.2.3.3. Morbilidad y mortalidad asociadas a la gripe en neonatos y lactantes**

En los Estados Unidos se ha descrito que hasta un 10% de los lactantes requerirían atención médica por una enfermedad asociada a la gripe, incluyendo hospitalización (240,241). Los datos provenientes de países de baja y mediana renta son más escasos, pero en una revisión sistemática sobre la carga que representa la gripe en las hospitalizaciones por enfermedad respiratoria en la edad pediátrica en todo el mundo se ha estimado que esta enfermedad causa unas 870.000 hospitalizaciones por año en menores de 5 años (135/100.000 niños por año). Estas cifras incluyen 374.000 hospitalizaciones por año que ocurren en niños menores de 1 año (284/100.000 niños por año), de las cuales 228.000 son de lactantes menores de 6 meses (242). Asimismo, en este estudio se evidenció que la tasa de hospitalizaciones asociadas a la gripe confirmada por laboratorio fueron tres veces más altas en los países de baja y mediana renta que en los países de ingresos altos (242).

En un estudio previo de base poblacional realizado en los Estados Unidos durante las temporadas de gripe de 2002-2003 y 2003-2004, la tasa promedio anual de hospitalizaciones asociadas a la gripe en lactantes menores de 6 meses ascendía a 450/100.000 niños, frente a 90/100.000 hospitalizaciones en niños de 6 a 23 meses de edad y 30/100.000 hospitalizaciones en el grupo de edad de 24 a 59 meses (243). En otro estudio en el que se analizaron datos de la temporada gripal 2016-2017 en los Estados Unidos se identificaron 18.184 hospitalizaciones asociadas a la gripe confirmada por laboratorio, y la incidencia acumulada en menores de 5 años fue de 44 hospitalizaciones por 100.000 niños (244).

A pesar de que las hospitalizaciones asociadas a la gripe son importantes, las visitas ambulatorias son mucho más frecuentes en todos los grupos de edad. En los niños pequeños, la gripe tiende a ser más grave y requiere con mayor frecuencia hospitalización en comparación con los pacientes mayores. Durante los años 2002 a 2004, las tasas de visitas ambulatorias atribuibles a la gripe en los Estados Unidos, en grupos de edad comparables, resultaron aproximadamente 10, 100 y 250 veces más altas que las tasas de hospitalización en niños menores de 6 meses, en niños entre 6 y 23 meses y en niños entre 24 y 59 meses de edad, respectivamente (243).

Las estimaciones de la mortalidad pediátrica global sugieren que la más alta proporción de muertes asociadas a la gripe ocurren durante el primer año de vida, y que el 2,8% de todas las muertes en este grupo de edad en el mundo son causadas por la gripe (245). Además, se ha estimado que, para el periodo 1999-2015, el número total de muertes anuales por enfermedades respiratorias asociadas a la gripe en menores de 5 años oscilaría entre 9243 y 105.690 muertes en todo el mundo (246). No hay evidencia respecto a la mortalidad global específica para el subgrupo de menores de 6 meses. Sin embargo, en un estudio realizado en los Estados Unidos se estimó una tasa de mortalidad asociada a la gripe confirmada por laboratorio de 0,88 por 100.000 menores de 6 meses entre los años 2003 y 2004 (200). Asimismo, desde 2004, año en que la mortalidad pediátrica asociada a la gripe pasó a ser de notificación obligatoria en los Estados Unidos, el número total de muertes asociadas a la gripe en cada temporada gripal ha oscilado entre 37 y 171. Durante la pandemia por el virus de la gripe A(H1N1) de 2009, el número de

muerter fue aún mayor, con 358 muerter asociadas a la gripe entre abril de 2009 y octubre de 2010 (200,244).

#### **5.2.2.2.4. Características de la vacuna antigripal**

La prevención de la gripe y de sus complicaciones se basa fundamentalmente en la vacunación, que es la medida más efectiva para reducir el impacto de esta enfermedad. La composición antigénica de la vacuna antigripal para el hemisferio norte se decide cada año en una reunión de la OMS en el mes de febrero, analizando los tipos y subtipos que circularon anteriormente en el hemisferio sur (247).

Un gran número de vacunas seguras y efectivas están disponibles y han sido empleadas desde hace más de 60 años (247). Las vacunas antigripales son más eficaces cuando hay una buena concordancia entre los virus circulantes y los presentes en la vacuna (135).

La vacuna, cuando existe concordancia, tiene una efectividad de aproximadamente el 75% en la prevención de la enfermedad, el 60% en la prevención de hospitalizaciones asociadas a la gripe y el 89% para evitar una evolución grave (248). Asimismo, en los pacientes ingresados por gripe, estar vacunado se asocia con un menor riesgo de presentar complicaciones y de desarrollar un cuadro clínico grave (249).

Las vacunas de la gripe se clasifican de manera general en dos grandes grupos: vacunas de la gripe de virus inactivados (VGI) y vacunas de la gripe de virus vivos atenuados (VGA).

Las VGI disponibles pueden clasificarse en distintas categorías en función de su composición antigénica y del sistema de preparación empleado; por orden cronológico, se han desarrollado

vacunas de virus enteros (compuestas por suspensiones purificadas de viriones completos inactivados), vacunas de virus fraccionados (compuestas por los componentes antigénicos del virus, HA y NA, así como por otros componentes virales tales como proteínas, lípidos y ARN) y vacunas de subunidades o vacunas de antígenos superficiales (compuestas exclusivamente por los antígenos inmunizantes de superficie purificados, HA y NA). Estas últimas vacunas destacan, sobre todo, por ser menos reactógenas que las primeras (250).

Algunas formulaciones de VGI incorporan variaciones en su formulación. Entre estas se encuentran las VGI adyuvadas, que incorporan una sustancia (adyuvante), como MF59 y ASO3, que potencian su efecto inmunitario. Estas VGI adyuvadas están disponibles solo para adultos y tienen un papel muy importante en la inmunización de los mayores de 65 años (251). Asimismo, otras VGI utilizan compuestos fosfolipídicos para formar vesículas bilaminares en las que se disponen las proteínas antigénicas HA y NA del virus de la gripe. Esta formulación, conocida como VGI virosomal, permite obtener vacunas que simulan la estructura y la disposición de los viriones enteros, lo cual aumenta la inmunogenicidad, pero con menos reactogenicidad (252). Finalmente, en la actualidad se dispone de VGI producidas en cultivos celulares. La mayoría de las VGI se obtienen cultivando los virus de la gripe en huevos de gallina, de cuyo fluido alantoideo se hacen crecer los virus que luego se purifican. En los últimos años, utilizando nuevas estrategias de fabricación, los virus de la gripe se cultivan en células de mamíferos; estas vacunas presentan una menor variabilidad antigénica de los virus (más representativo del virus humano), una mayor flexibilidad y más fiabilidad en su producción. Estas VGI han sido aprobadas para su uso en los Estados Unidos y en varios países europeos (253,254).

Actualmente están disponibles VGI trivalentes y tetravalentes. Las VGI trivalentes contienen una cepa del virus de la gripe A del subtipo H1N1, otra del subtipo H3N2 y una cepa del virus de la gripe B. El requerimiento internacional indica que la vacuna debe contener 15 µg de HA de cada uno de los virus para garantizar una adecuada respuesta inmunitaria protectora (135). Desde el año 1985, dos linajes de los virus de la gripe de tipo B (Yamagata y Victoria), con diferente antigenicidad, circulan por todo el mundo (255). Por ello se han diseñado las VGI tetravalentes, con el fin de proteger contra cuatro tipos diferentes de virus de la gripe: dos virus de la gripe A y dos virus de la gripe B. Al agregar otro virus B a la vacuna se intenta ofrecer una mayor protección contra los virus en circulación. Es frecuente que la cepa B dominante no coincida con la contenida en la vacuna estacional, lo que se conoce con el nombre de discordancia o *mismatch* antigénico, que es uno de los factores causantes de la disminución de la efectividad vacunal. La inclusión en la vacuna estacional de estas dos cepas de tipo B aumenta la protección y resuelve el fenómeno de *mismatch*, sin modificar el perfil de seguridad ni la inmunogenicidad en comparación con las VGI trivalentes, y sin provocar ninguna alteración de la respuesta inmunitaria al resto de las cepas incluidas en la vacuna (238-240).

Las VGA contienen virus vivos enteros que han sido debilitados mediante procesos de laboratorio para que no puedan causar enfermedad, pero que siguen manteniendo su capacidad inmunitaria. Los virus vivos atenuados que contienen las VGA, administrados por instilación nasal, se multiplican activamente en las vías respiratorias altas e inducen una buena respuesta inmunitaria en la mucosa, sin difundir al resto del organismo (254). En el año 2011, una VGA de uso intranasal fue aprobada para uso en niños y adolescentes (2 a 17 años) por la Agencia Europea de Medicamentos.

Todas las VGA actualmente disponibles en Europa son vacunas tetravalentes que contienen dos cepas del virus de la gripe de tipo A (H1N1 Y H3N2) y dos cepas del tipo B (linajes Victoria y Yamagata), según las recomendaciones de la OMS (252).

En cuanto al perfil de seguridad, las VGI no inducen la gripe, y los efectos adversos, si aparecen, suelen ser locales (en el 5% de los casos hay eritema, induración o inflamación en el punto de inoculación durante 1-2 días) o sistémicos leves (fiebre, cefalea, malestar o mialgias). La frecuencia de los efectos adversos dependerá del tipo de vacuna utilizada (son más frecuentes con las VGI adyuvadas y con las VGA) y de la edad de administración (en general, se observan más en los niños que en los adultos). Cada año se distribuyen más de 300 millones de dosis de vacunas antigripales y los efectos adversos graves son extremadamente infrecuentes con cualquier tipo de vacuna (135,258).

La mayoría de las vacunas que se emplean en los países europeos con programas específicos de vacunación, incluida España, utilizan VGI en cualquiera de sus formulaciones: virus enteros, fraccionados o vacunas de subunidades. En general, tanto las VGI trivalentes como las VGI tetravalentes comercializadas en España están indicadas para su utilización desde los 6 meses de edad, con algunas excepciones (247,252).

En las gestantes se recomienda el uso de las VGI.

#### **5.2.2.2.5. Inmunogenicidad de la vacuna antigripal durante el embarazo**

Los cambios inmunitarios y fisiológicos que se producen durante el embarazo para permitir que el aloinjerto fetal sobreviva pueden afectar la respuestas inmunitarias a las vacunas y a las infecciones

(15). Sin embargo, diversos estudios sobre la respuesta inmunitaria a las VGI en gestantes han mostrado que tras la vacunación con VGI se produce un aumento significativo de los títulos de anticuerpos frente a los antígenos incluidos en dichas vacunas (75,241-245). La mayoría de los estudios han demostrado que la inmunogenicidad de las VGI, basada en la inducción de anticuerpos frente a la HA, sería similar tanto en las mujeres embarazadas como en las no embarazadas (71,105,264). En contraste, solo dos estudios han mostrado que la respuesta inmunitaria en gestantes frente a las VGI sería algo menor que en las mujeres no embarazadas (107,108). Asimismo, durante la pandemia, el uso de nuevas formulaciones de VGI con adyuvantes permitió demostrar que la respuesta inmunitaria frente a dichas vacunas era significativamente mayor que con las vacunas no adyuvadas (247-252).

En uno de los ensayos clínicos más importantes realizados en gestantes en Sudáfrica, Madhi et al. (102) inmunizaron a 2116 mujeres embarazadas sin infección por el VIH y a 194 mujeres embarazadas con infección por el VIH utilizando una VGI. Las respuestas serológicas a todos los antígenos incluidos en la VGI fueron significativamente mayores en las gestantes sin VIH, pero ambos grupos desarrollaron una respuesta inmunitaria a la vacunación antigripal. Sin embargo, en este estudio no se incluyeron como controles mujeres no embarazadas (43,127).

Los anticuerpos vacunales maternos frente a la gripe son eficazmente transportados a través de la placenta hasta el feto, pero la proporción del título de anticuerpos en el cordón umbilical respecto al título de anticuerpos maternos durante el parto es variable (43,127,271,272). Por ejemplo, Jackson et al. (272) encontraron que la ratio de anticuerpos del cordón umbilical respecto a los anticuerpos maternos después de la administración de la vacuna

pandémica monovalente H1N1 (25 µg de HA) fue de 1,8, y tras la administración de la vacuna con 49 µg de HA ascendió a 2,9. Según los hallazgos del ensayo clínico realizado en Sudáfrica, los títulos de anticuerpos en las madres con infección por el VIH que recibieron la VGI fueron menores que los de las madres vacunadas que no estaban infectadas por el VIH. Sin embargo, la ratio de anticuerpos HA específicos en los recién nacidos de madres con VIH respecto a los anticuerpos maternos no fue diferente de la ratio de anticuerpos HA específicos encontrada en los recién nacidos de madres no infectadas por el VIH (43,127).

La vida media de los anticuerpos maternos transferidos por vía placentaria a los recién nacidos varía según los antígenos incluidos en la vacuna antigripal. En el ensayo clínico de Sudáfrica, en los hijos de madres no infectadas por el VIH que fueron vacunadas frente a la gripe los títulos de anticuerpos maternos HA específicos descendieron rápidamente, presentando una vida media de 43-45 días. A las 8 semanas de vida, los hijos de madres sin infección por el VIH vacunadas mostraron títulos significativamente más altos de anticuerpos maternos HA específicos solo frente al virus de la gripe B, en comparación con los valores encontrados en los hijos de madres con infección por el VIH vacunadas (127). Los datos disponibles del ensayo clínico de Bangladesh indican que la vida media de los anticuerpos maternos HA específicos que presentaron los recién nacidos oscilaba entre 42 y 50 días (42). En un subanálisis de este ensayo clínico se demostró que los títulos de anticuerpos maternos adquiridos a través de la inmunidad pasiva en los recién nacidos de madres vacunadas, frente a los títulos en los recién nacidos de madres no vacunadas, resultaron significativamente más altos para las cepas del virus de la gripe A hasta las 20 semanas

posparto, y para la cepa del virus B hasta las 10 semanas posparto (271).

La inmunogenicidad de la vacuna antigripal en los diferentes trimestres del embarazo se ha evaluado en varios estudios y, en general, no se han encontrado diferencias significativas en la respuesta inmunitaria según la etapa gestacional (117,127,273). Los hallazgos de un estudio realizado en los Estados Unidos sobre la seroconversión con VGI en 239 embarazadas han mostrado que las tasas de seroconversión serían más bajas durante el primer trimestre de gestación (54,8%) y más altas al final del tercer trimestre (69,6%) (101). Sin embargo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de seroconversión según el trimestre del embarazo ( $p = 0,23$ ). En este estudio, los factores asociados con estas menores tasas de seroconversión fueron presentar concentraciones basales elevadas de anticuerpos frente a la gripe ( $p < 0,001$ ) y haber recibido la vacuna antigripal en la temporada previa ( $p = 0,03$ ) (101). En contraste, los datos del ensayo clínico realizado en Sudáfrica por Madhi et al. (43) han mostrado que mayores concentraciones de anticuerpos transplacentarios se asociaban con periodos más largos entre la inmunización y el parto. De manera similar, en un estudio realizado en Suiza se demostró que la administración de VGI en cualquier momento durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo, pero al menos 2 semanas antes del parto, incrementa los títulos de anticuerpos HA específicos en los recién nacidos (263). A pesar de que la transferencia de anticuerpos es mayor en las últimas semanas de embarazo, los resultados de estos estudios sugieren una transferencia acumulativa de anticuerpos. Por lo tanto, estos hallazgos refuerzan el concepto de que las embarazadas deben recibir la VGI cuando esté disponible, no solo para protegerse tan

pronto como sea posible durante la temporada de gripe, sino también para aumentar la cantidad de anticuerpos transferidos al feto.

La duración de la protección pasiva conferida al recién nacido mediante la vacunación durante el embarazo depende de los títulos de anticuerpos obtenidos en respuesta a la vacunación, de la eficiencia del transporte de dichos anticuerpos a través de la placenta y, finalmente, de la rapidez con que disminuyen estos anticuerpos transferidos. En los ensayos clínicos realizados en Sudáfrica (43) y Bangladesh (271) se describe una vida media de estos anticuerpos de 42-50 días para los diferentes anticuerpos HA específicos en los recién nacidos de madres vacunadas con VGI. Sin embargo, en las mujeres no infectadas por el VIH vacunadas durante el embarazo, la vida media de los anticuerpos fue de alrededor de 100 días (43). El efecto de la disminución de los anticuerpos en los lactantes fue evidente en el ensayo clínico de Sudáfrica, en el que la eficacia vacunal descendió del 86% a las 8 semanas de vida al 49% observado en los lactantes menores de 6 meses (274). En otro estudio realizado en Mali, la caída de anticuerpos también se asoció con una disminución de la eficacia vacunal, del 68% en los lactantes menores de 4 meses al 33% en los menores de 6 meses (44).

Se ha postulado que el principal mecanismo de protección infantil contra la gripe confirmada por laboratorio, en hijos de madres vacunadas, es a través de los anticuerpos IgG que cruzan la placenta; sin embargo, cabe señalar que el efecto global de la protección proporcionada con la inmunización materna debe tener en consideración la inmunidad adicional que proporciona la lactancia materna, así como la reducción de la exposición al virus de la gripe que presentarían los hijos de las madres vacunadas (46,158).

### 5.2.2.2.6. Eficacia y efectividad de la vacunación materna antigripal en gestantes, recién nacidos y lactantes

La vacunación frente a la gripe durante el embarazo es eficaz para prevenir tanto la ILI como la gripe confirmada por laboratorio en las embarazadas y sus recién nacidos (15,150,275,276). En la tabla 5 se realiza un resumen de los resultados más importantes de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha sobre la eficacia de la vacunación materna antigripal en gestantes y en sus recién nacidos.

**Tabla 5. Ensayos clínicos de eficacia de la vacunación antigripal en gestantes y en recién nacidos.**

Características del ensayo clínico	Bangladesh, Zaman et al. (42)	Sudáfrica, Madhi et al. (43)		Nepal, Tapia et al. (44)	Mali, Steinhoff et al. (13)
Años de estudio	2004-2005	2011-2012		2011-2013	2011-2013
Nº de gestantes incluidas	340	2116 (sin VIH)	194 (con VIH)	3693	4193
Edad gestacional	Tercer trimestre	20-36 sem	20-36 sem	17-36 sem	Tercer trimestre
Eficacia en resultados maternos (IC95%)					
Disminución de gripe confirmada por laboratorio	N/A	50% (15-71)	58% (0,2-82)	31% (-11-56)	13% (-43-58)
Disminución de ILI	36% (4-57)	4% (-16-21)	-0,1% (-64-38)	N/A	19% (1-34)
Eficacia en resultados neonatales (IC95%)					
Disminución de gripe confirmada por laboratorio	63% (5-85)	49% (12-70)	27% (-132-77)	30% (5-48)	33% (4-54)
Disminución de ILI	28% (-5-51)	-2% (-10-6)	-2% (-26-17)	N/A	4% (-9-15%)

IC95%: intervalo de confianza al 95%; ILI: *influenza-like illness*; sem: semanas; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

#### **5.2.2.2.6.1. Eficacia y efectividad de la vacunación materna antigripal en gestantes**

Los cuatro ensayos clínicos que han proporcionado una sólida evidencia de la eficacia de la inmunización frente a la gripe en mujeres embarazadas se han realizado en África y Asia. Además, existen datos de grandes cohortes históricas poblacionales que están en concordancia con los resultados de los ensayos clínicos.

La evidencia de más alta calidad proviene de dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados llevados a cabo en Bangladesh y Sudáfrica. En el estudio *Mother's Gift*, realizado en Bangladesh, Zaman et al. (42) encontraron una eficacia de la vacunación antigripal del 35,8% para la prevención de la enfermedad respiratoria febril (ERF) en las mujeres embarazadas. Esta ERF fue determinada utilizando una definición de caso protocolizada y mediante vigilancia comunitaria activa. A pesar de no contar con un diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por el virus de la gripe, los autores del citado estudio estimaron que el 36% de las ERF hasta 6 meses después del parto se debían a la gripe (42). De manera similar, en un ensayo clínico de inmunización materna frente a la gripe realizado en Sudáfrica, en una zona con alta prevalencia del VIH, Madhi et al. (43) encontraron que la eficacia de la vacunación antigripal durante el embarazo para prevenir la gripe confirmada por laboratorio en embarazadas no infectadas por el VIH y en embarazadas infectadas por el VIH ascendía al 50,4% y al 57,7%, respectivamente. En otro ensayo clínico realizado en Mali, Tapia et al. (44) estimaron que la eficacia de la inmunización materna antigripal para prevenir la gripe confirmada por laboratorio durante el embarazo fue del 76,6%, y durante el posparto fue del

70,1%. En contraste, los resultados del más reciente ensayo clínico realizado en Nepal, con 3693 mujeres embarazadas, no encontró ninguna eficacia significativa de la vacunación en la prevención de la gripe confirmada por laboratorio en mujeres a los 3 meses posparto (13).

Los ensayos clínicos de inmunización materna antigripal no han podido realizarse en países desarrollados debido a que en ellos la vacunación de las embarazadas se considerada una práctica habitual desde hace décadas. Sin embargo, tres estudios retrospectivos de los Estados Unidos y Europa también han demostrado que la inmunización materna frente a la gripe pandémica (H1N1) de 2009 o frente a la gripe estacional puede tener un efecto protector significativo frente a una variedad de resultados clínicos (infección respiratoria aguda, ILI o diagnóstico de gripe confirmada por laboratorio) (261-263). Uno de estos estudios, que analizó dos temporadas interpandémicas (2010-2011 y 2011-2012) en una cohorte de gestantes en California y Oregon, demostró una efectividad global de la vacuna del 44%, en concordancia con los resultados de los ensayos clínicos previamente descritos (278). Es importante señalar que no se dispone de estudios que valoren la efectividad de la inmunización materna antigripal en la prevención de la hospitalización asociada a una enfermedad cardiopulmonar durante la temporada gripal. Si bien este tipo de estudios se verían limitados por la necesidad de un gran tamaño muestral y por tener en consideración las características locales del acceso a la atención sanitaria, así como las prácticas de los proveedores sanitarios, proporcionarían mayor información respecto al impacto real de la vacunación antigripal durante el embarazo,

puesto que la vacuna no solo previene la gripe, sino también otras complicaciones asociadas.

En los estudios retrospectivos que no han podido demostrar ningún beneficio de la inmunización materna frente a la gripe se constatan limitaciones metodológicas importantes. En todos ellos se evaluó la efectividad de la vacuna en relación con resultados no específicos, es decir, no existía la confirmación de la infección gripal por laboratorio (77,264-266). Otro aspecto importante es que en dos de ellos se utilizaron métodos de vigilancia pasiva para capturar los casos de gripe, lo que introduciría una alta probabilidad de tener un sesgo de comprobación (103,280). Finalmente, en algunos de dichos estudios el tamaño muestral era pequeño y no contaron con la potencia estadística suficiente para detectar diferencias significativas entre las gestantes vacunadas y las no vacunadas (281,282).

#### **5.2.2.2.6.2. Eficacia y efectividad de la vacunación materna antigripal en recién nacidos y lactantes**

En los cuatro ensayos clínicos previamente descritos, realizados en Bangladesh, Sudáfrica, Mali y Nepal, se demostró la eficacia de la vacunación antigripal estacional durante el embarazo para la prevención de la gripe confirmada por laboratorio en lactantes menores de 6 meses (13,42-44).

En el primero de estos ensayos clínicos, realizado en Bangladesh en 2004 y 2005, 340 embarazadas recibieron la vacuna antineumocócica de polisacáridos o la VGI durante el tercer trimestre de gestación. En este estudio, la eficacia de la vacuna contra la gripe confirmada por laboratorio en los lactantes fue del 63%. Además, hubo una reducción en la ERF en los

lactantes, y la eficacia de la vacuna para prevenir una ERF fue del 29% (42). En el ensayo clínico sudafricano se incluyeron 2116 gestantes en el segundo y el tercer trimestres de gestación no infectadas por el VIH que fueron asignadas de manera aleatoria a recibir VGI o placebo durante los años 2011 y 2012. En todo el período de seguimiento y hasta que los recién nacidos alcanzaron las 24 semanas de edad, la eficacia de la vacuna frente a la gripe confirmada por laboratorio en los lactantes fue del 49% (43). En Mali, 4193 mujeres embarazadas en el tercer trimestre fueron asignadas aleatoriamente para recibir VGI o vacuna antimeningocócica tetravalente entre los años 2011 y 2013. Durante todo el período de estudio se demostró una eficacia global de la vacuna antigripal del 33% para prevenir la gripe confirmada por laboratorio en los lactantes menores de 6 meses (44). Finalmente, en el ensayo clínico controlado llevado a cabo en Nepal, en el que se reclutaron 3693 mujeres embarazadas entre las semanas 17 y 34 de gestación, desde el año 2011 hasta el año 2013, la eficacia de la vacuna antigripal para prevenir la gripe confirmada por laboratorio fue del 30% (13). En un metaanálisis de los cuatro ensayos clínicos previamente descritos se estimó la eficacia combinada de la VGI administrada durante el embarazo en la prevención de la gripe confirmada por laboratorio en los lactantes menores de 6 meses, y fue del 36% (IC95%: 22-48%) (283).

En cuanto a la efectividad de la vacunación antigripal en lactantes, tres estudios observacionales, dos realizados en los Estados Unidos (273,284) y uno en Inglaterra (285), evaluaron el efecto de la inmunización materna antigripal en la prevención de la gripe confirmada por laboratorio que recibió atención médica en lactantes menores de 6 meses. Estos estudios han encontrado

un efecto protector significativo, que en general fue mayor que lo estimado en los ensayos clínicos previamente descritos, con cifras de efectividad que oscilan entre un 41% y un 71%. Al realizar una estimación combinada de los resultados obtenidos tanto en los ensayos clínicos como en los estudios observacionales, el efecto global de la inmunización materna en la prevención de la infección gripal confirmada por laboratorio en los lactantes asciende a un 48% (IC95%: 33-59%) (283).

Como ya se ha mencionado, las visitas ambulatorias son los eventos clínicos más frecuentes asociados a la infección por gripe. No obstante, resulta de vital importancia medir el impacto de la vacunación frente a la gripe durante el embarazo en la prevención de las hospitalizaciones que podrían ser precipitadas por la gripe. Cuatro estudios observacionales han proporcionado información de la efectividad de la inmunización materna antigripal en la prevención de la hospitalización por gripe confirmada por laboratorio (268-271). A pesar de las limitaciones intrínsecas de los estudios observacionales, un análisis combinado de dichos estudios ha mostrado una efectividad de la vacuna antigripal durante el embarazo en la prevención de la hospitalización por gripe confirmada por laboratorio en lactantes menores de 6 meses del 72% (IC95%: 39-87%) (283). Los cuatro ensayos clínicos disponibles no fueron diseñados para estimar el efecto de la vacunación materna en las hospitalizaciones por gripe confirmada por laboratorio en lactantes. Sin embargo, en un análisis *post hoc* del ensayo clínico sudafricano, la vacunación materna se asoció con una reducción del 57% (IC95%: 7-81%) de todas las hospitalizaciones a causa de infecciones agudas de vías respiratorias bajas (IAVRB) en los lactantes menores de 3 meses. Este hallazgo fue independiente de identificar el virus de

la gripe en los casos hospitalizados de IAVRB, lo que sugiere que prevenir la gripe podría prevenir posteriores IAVRB en los lactantes pequeños. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polimerase chain reaction*) negativas obtenidas en los casos de IAVRB hospitalizados pueden explicarse por una baja sensibilidad de esta prueba o por contar con un espécimen insuficiente para su estudio. En adultos se ha demostrado que las pruebas serológicas dan más resultados positivos que las pruebas moleculares, lo que sugiere que existe una mayor exposición al virus que no puede medirse adecuadamente cuando solo se utiliza como prueba diagnóstica la PCR (288). Es probable que la exposición al virus de la gripe inicie una cadena de eventos que conduzcan a la hospitalización por enfermedad respiratoria de vías bajas, incluso después de que la replicación del virus gripal haya cesado.

La inmunización materna frente a la gripe también puede ser una estrategia prometedora para prevenir otras causas de morbimortalidad asociadas a la gripe en los lactantes. Sin embargo, muy pocos estudios han investigado el impacto de esta inmunización materna antigripal en la incidencia de casos de gripe complicados o graves en lactantes (neumonía bacteriana secundaria, ingreso en la UCI, ventilación mecánica o muerte). Omer et al. (289) mostraron que la vacunación contra la gripe durante el embarazo combinada con la inmunización infantil con la vacuna antineumocócica conjugada resultó superior a la administración por separado de dichas vacunas en la prevención de la ERF en lactantes. En este estudio se estimó que la efectividad de dicha vacunación combinada ascendería a un 72,4% para prevenir la ERF en lactantes durante la temporada gripal. Los mecanismos que explicarían este efecto sinérgico

incluyen un retraso en la adquisición o la colonización por el neumococo en los hijos de las madres vacunadas frente a la gripe debido a la protección frente a esta, y una modulación del microbioma de la nasofaringe en estos niños ocasionada por los anticuerpos adquiridos a través de la leche materna, entre otros.

La infección gripal puede presentar como complicación secundaria otitis media aguda en un 10-50% de los casos, y la vacunación antigripal infantil se ha asociado con una disminución de la incidencia de la otitis media aguda (290). Solo dos estudios han evaluado el efecto de la inmunización materna en la incidencia de la otitis media aguda en los hijos de madres vacunadas, y los resultados obtenidos han sido contradictorios (282,291). A menudo, cuando se presenta una infección por gripe en lactantes se realizan otras pruebas de diagnóstico adicionales para descartar una infección bacteriana grave (204), pero el impacto de la inmunización materna en las hospitalizaciones por dichas infecciones bacterianas graves no ha sido explorado.

La gripe contribuye sustancialmente a un mayor uso de antibióticos (tanto en los niños como en su círculo de contactos) y además es una causa importante de absentismo escolar en los niños y laboral en los padres (292). Un estudio retrospectivo encontró que la estrategia del nido o *cocooning* (inmunización antigripal de los contactos domésticos del recién nacido) se asoció con menos enfermedades febriles en los lactantes y un menor uso de antibióticos durante la temporada de gripe (293). No se han realizado análisis similares en relación con la vacunación materna antigripal. En conclusión, aún quedan muchos vacíos en el conocimiento del impacto real de la inmunización materna frente a la gripe en los resultados de salud de la población infantil.

#### **5.2.2.2.7. Seguridad de la vacuna antigripal durante el embarazo**

Durante la gestación hay que controlar de forma constante la salud de la madre y los factores que puedan afectar al feto. Por lo tanto, la administración de vacunas durante el embarazo debe realizarse siguiendo una adecuada valoración del riesgo-beneficio para la embarazada y para el feto o el futuro recién nacido.

Numerosos estudios que han analizado la seguridad de la inmunización materna frente a la gripe han demostrado que la vacunación resulta segura tanto para las madres como para sus recién nacidos (96,263,286-289,278-285). Adicionalmente, durante la pandemia de gripe (H1N1) de 2009, diversos estudios proporcionaron datos sobre la seguridad de las vacunas adyuvadas (247-252). En un gran estudio realizado en Suecia, las mujeres embarazadas fueron inmunizadas con la vacuna pandémica que incluía el adyuvante AS03. Los investigadores compararon los lactantes de las mujeres que no habían recibido la vacuna con aquellos cuyas madres fueron vacunadas, y no encontraron diferencias significativas en cuanto a BPN, parto pretérmino, recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) ni puntuaciones Apgar bajas. Asimismo, no se evidenciaron diferencias en la seguridad de esta vacuna pandémica adyuvada para los recién nacidos según el trimestre gestacional en el que fue administrada (266). Otro gran estudio realizado en Argentina mostró que la administración de otra vacuna pandémica adyuvada con MF59 durante el embarazo no se asociaba con un mayor riesgo de resultados adversos perinatales (267). Estos hallazgos han sido confirmados en estudios similares realizados en otros países con las vacunas antigripales adyuvadas que se emplearon en gestantes durante la pandemia de 2009 (247,250-252). Ortiz et al. (306), en

una revisión de la evidencia sobre la inmunización materna para establecer políticas de salud en países de recursos limitados, también han reafirmado el excelente perfil de seguridad de las VGI administradas a las mujeres embarazadas.

No solo se ha constatado que las VGI no se asocian a complicaciones obstétricas, sino que los resultados de numerosos estudios llevados a cabo tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo sugieren que la inmunización materna frente a la gripe reduciría la frecuencia de resultados adversos fetales, tales como recién nacidos PEG y la prematuridad (208,253,291-293). Sin embargo, los ensayos clínicos realizados en Mali y Sudáfrica no confirmaron los hallazgos de dichos estudios observacionales (43,44). En contraste, el ensayo clínico realizado en Bangladesh fue el primer estudio en el que se confirmó que la inmunización materna frente a la gripe tiene un efecto significativo para prevenir ciertos resultados fetales adversos (42). En dicho ensayo clínico, los investigadores encontraron que la prevalencia de recién nacidos PEG y con BPN se redujo de manera significativa en el grupo de madres vacunadas frente a la gripe en comparación con el grupo control de madres que habían sido inmunizadas con la vacuna antineumocócica de polisacáridos durante la temporada de gripe. Estas diferencias en la reducción de resultados fetales adversos no se observó durante las temporadas no gripales (42). En un estudio observacional realizado en los Estados Unidos, los recién nacidos de madres inmunizadas con una VGI tuvieron menor probabilidad de ser PEG que los nacidos de madres no inmunizadas (101). En contraste, los resultados de un estudio observacional financiado por los CDC durante las temporadas gripales 2004-2005 y 2008-2009, que utilizó los datos de seguridad vacunal recogidos por el Vaccine Safety Datalink, no encontró ninguna diferencia en las tasas de parto

pretérmino ni en las de recién nacidos PEG entre las madres que habían recibido la VGI y aquellas que no habían sido inmunizadas (298).

La evidencia disponible hasta la fecha es consistente respecto a la seguridad de la vacunación antigripal durante el embarazo. Ningún estudio ha demostrado un mayor riesgo de complicaciones en las gestantes, ni en sus fetos o recién nacidos, asociado a la administración de las VGI (310,311). En cuanto al potencial efecto de la VGI en la disminución de las complicaciones perinatales, los resultados publicados, provenientes en su mayoría de estudios observacionales, deben ser interpretados con cautela. Se ha señalado que dichos estudios necesitarían tamaños muestrales más grandes para evitar sesgos, y que muchos de ellos deberían ser reanalizados teniendo en cuenta los factores de confusión dependientes del tiempo para permitir una valoración adecuada del efecto de la vacunación en los resultados adversos perinatales de interés (198,312,313).

Para lograr una adecuada interpretación de los resultados obtenidos en los estudios de vacunación en embarazadas, el Global Alignment of Immunization safety Assessment in pregnancy (GAIA) de la OMS ha desarrollado guías para la recolección, el análisis y la presentación de los datos de seguridad obtenidos en los estudios sobre inmunización materna. La intención de las guías y las pautas establecidas por GAIA es ayudar a una comprensión global de los resultados respecto a la seguridad vacunal notificados en diversos estudios. Además, otro objetivo importante es permitir la comparación y la agrupación de datos de seguridad provenientes de numerosos estudios, y así poder detectar eventos raros, que requieren tamaños muestrales muy grandes, y de esta manera realizar una evaluación completa de la seguridad de las vacunas administradas en

el embarazo que permita mantener la confianza en los programas de inmunización materna (48).

#### **5.2.2.2.8. Coberturas de vacunación antigripal en gestantes**

Debido a la carga de enfermedad que representa la gripe en las gestantes y en sus recién nacidos, y teniendo en cuenta los datos de eficacia, efectividad y seguridad disponibles respecto a la vacuna antigripal, son numerosos los organismos internacionales que recomiendan la inmunización materna frente a la gripe.

En los Estados Unidos, las VGI se han utilizado en las gestantes desde los años 1960 (314). En 1997, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC inició la recomendación de la vacunación antigripal en embarazadas en el segundo o tercer trimestre de la gestación, y en 2004 amplió esta recomendación a todos los trimestres del embarazo (315).

En 2005, la OMS recomendó la vacunación antigripal durante el embarazo para todas las mujeres (316). Posteriormente, en 2012, debido al alto riesgo de complicaciones observadas en las embarazadas durante la pandemia de gripe (H1N1) de 2009, el SAGE sobre inmunización de la OMS recomendó que las gestantes deberían ser consideradas un grupo de alta prioridad en aquellos países que consideraban iniciar o expandir sus programas nacionales de vacunación antigripal (135). Siguiendo este consenso oficial de la OMS, un creciente número de países incluyeron a las embarazadas en cualquier trimestre gestacional entre los grupos de riesgo que deberían recibir la VGI durante la temporada gripal. En 2014, 115 de 194 (59%) países miembros de la OMS afirmaron tener una política nacional de vacunación antigripal, y 81 de ellos (41%) manifestaron

contar con una recomendación oficial de vacunación antigripal en las embarazadas (141).

En Europa, el número de países que recomienda la vacunación antigripal en subgrupos de gestantes o en todas ellas se incrementó significativamente después de la pandemia de gripe (H1N1) de 2009. En 2008-2009, solo 10 países recomendaban la vacunación antigripal estacional en gestantes; en la temporada 2010-2011, 22 países ya incluían dicha recomendación en gestantes; y para la temporada 2014-2015, esta cifra ascendió a 27 países (317,318).

En Cataluña, el Departament de Salut de la Conselleria de Sanitat incluyó también en 2004 a las embarazadas como grupo de riesgo al que debe administrarse la vacuna antigripal, recomendando su aplicación en el segundo y el tercer trimestres del embarazo (319). A partir de 2006, esta recomendación se extendió a todas las gestantes en cualquier trimestre del embarazo (27). En 2012, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia reafirmó la recomendación de vacunar frente a la gripe en cualquier trimestre de la gestación tanto a las gestantes sanas como a aquellas con comorbilidad (320). Actualmente, en España, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud incluye entre los grupos de población diana para la vacunación antigripal a las gestantes en cualquier trimestre del embarazo (320).

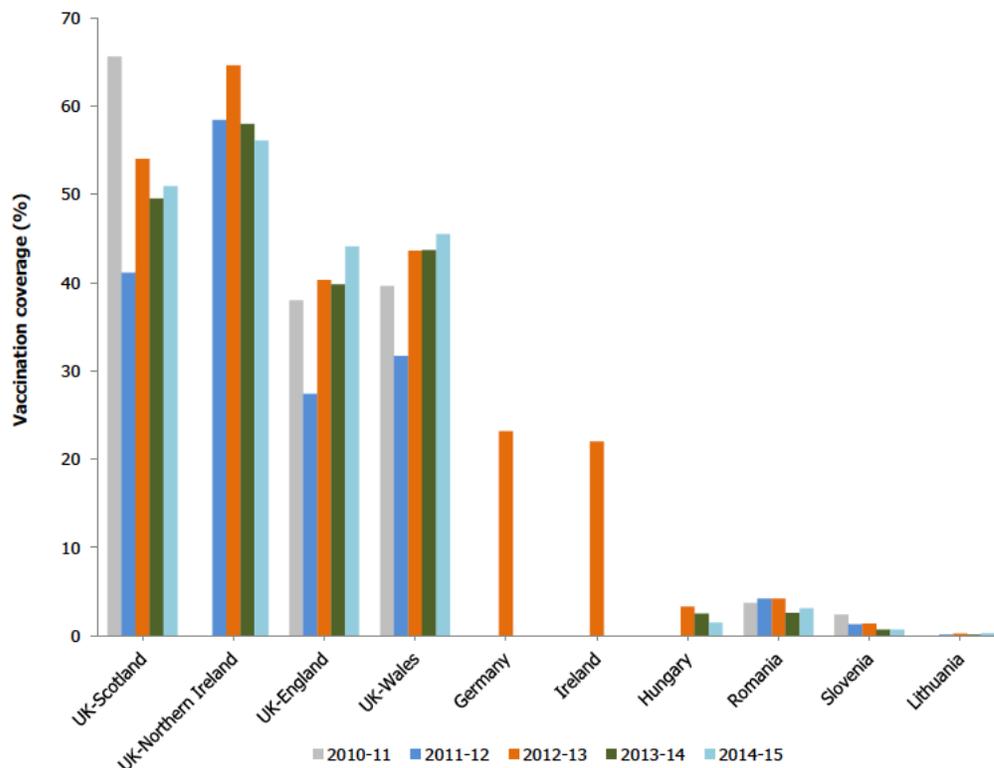
A pesar de la extensa recomendación previamente descrita en cuanto a la vacunación antigripal durante el embarazo, las coberturas vacunales en las embarazadas son subóptimas en todo el mundo (26,62,91). Solo en dos países, Argentina y Brasil, los programas de vacunación antigripal en gestantes han tenido gran aceptación, alcanzando coberturas vacunales del 95% (321,322).

Antes de la pandemia de gripe (H1N1) de 2009, los datos disponibles sobre las coberturas vacunales eran escasos y la mayoría provenían de los Estados Unidos. En este país, las coberturas de vacunación antigripal en las gestantes, en el periodo 1997-2004, alcanzaron como máximo un 14,4% (323). En 2006, según los datos de la Encuesta Nacional de Salud americana, solo el 13,8% de las gestantes encuestadas (mujeres entre 18 y 44 años sin comorbilidad) manifestaron haber recibido dicha vacuna (324). Estas coberturas vacunales en las gestantes de Estados Unidos aumentaron de manera significativa, de un 35% a un 50% aproximadamente, después de la pandemia de gripe (H1N1) de 2009 (325). Sin embargo, recientes estimaciones para la temporada gripal 2017-2018 sugieren que se ha alcanzado un *plateau*, manteniéndose la cifra del 50% de cobertura vacunal de gripe en las embarazadas (326). En relación con los factores asociados a las coberturas vacunales en las gestantes, se ha evidenciado que las mujeres menores de 30 años, las no casadas, las que no cuentan con un seguro médico y las de raza negra presentan coberturas más bajas de vacunación antigripal (327).

En Europa, una reciente publicación del ECDC que recoge las coberturas vacunales frente a la gripe en los Estados miembros, de 2007-2008 a 2014-2015, especifica que aunque la vacunación en mujeres embarazadas se recomendaba en 27 países durante la temporada gripal 2014-2015, solo siete de estos países proporcionaron datos de coberturas vacunales para este grupo de riesgo durante más de cuatro temporadas de gripe. Durante, la temporada gripal 2010-2011, las tasas de cobertura de vacunación variaron ampliamente entre estos países, oscilando entre 2,4% y 65,6%, con una cobertura media de vacunación del 38,0%. Mientras que durante la temporada gripal 2014-15, estas tasas oscilaron entre 0,3% a 56,1% con una mediana del 23,6%. Asimismo, en la

temporada 2014-2015, las tasas más altas se registraron en el Reino Unido, con cifras del 44,1% en Inglaterra y del 56,1% en Irlanda del Norte. De los siete Estados miembros que proporcionaron datos, dos (Alemania e Irlanda) solo pudieron proporcionar datos para una temporada gripal. Los 20 países restantes que recomendaban la vacuna, pero que no proporcionaban datos, incluido España, informaron de que la cobertura de vacunación en este grupo no fue monitorizada. Las coberturas vacunales en Europa según países y temporadas de gripe se muestran en la figura 2 (318).

**Figura 2. Coberturas vacunales frente a la gripe en gestantes en Europa según países y temporadas de gripe.**



Source: National seasonal influenza vaccination surveys, July 2009–December 2015

Fuente: Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades - Encuestas nacionales de vacunación frente a la gripe estacional, julio 2009-diciembre 2015.

En España, en 2004, Schwarz et al. (328) estimaron, a partir del número de partos asistidos en el Hospital General Universitario de Alicante en los años 2002 y 2003, y de las dosis de vacuna administradas en su área de referencia, una cobertura vacunal antigripal en gestantes por debajo del 1%. Posteriormente, en 2010, nuestro grupo publicó los resultados de una encuesta realizada a alrededor de 1000 puérperas entre diciembre de 2007 y enero de 2008 en un hospital de tercer nivel de Barcelona, que mostraron una cobertura de vacunación antigripal durante el embarazo del 4,1%. En este estudio, la mayoría de las gestantes eran sanas (80,5%), y no se detectaron diferencias significativas en las coberturas vacunales entre gestantes sanas y gestantes con comorbilidad. En este último subgrupo de gestantes, la tasa de cobertura vacunal fue del 3,3% (329). Debido a las coberturas vacunales tan bajas estimadas en dicho estudio, no fue posible determinar los factores asociados a la vacunación antigripal en las gestantes.

Recientemente, el Ministerio de Sanidad, Bienestar y Consumo de España ha proporcionado por primera vez datos de coberturas vacunales en gestantes para la temporada de gripe 2017-2018, mostrando una cobertura global del 27,6%. Las cifras de coberturas por comunidades autónomas oscilan entre el 7,3% en Extremadura y el 43,7% en la Comunidad Valenciana. En Cataluña, las coberturas vacunales obtenidas son del 22,7%. Solo en tres comunidades autónomas (Cantabria, Comunidad Valenciana y Navarra) las coberturas vacunales superan el 40% (330). Si bien la cobertura vacunal en Cataluña indica una mejoría en relación al 5% estimado en dicha comunidad autónoma, según los resultados de esta tesis doctoral, para las temporadas 2008-2009 a 2012-2013, todavía se sitúa por debajo del objetivo del 80% establecido por el programa *Healthy People 2020* (331). La reciente mejoría en las coberturas

vacunales frente a la gripe en las embarazadas observada en España probablemente sea el resultado de una mayor difusión de las recomendaciones oficiales de vacunación en este grupo de riesgo por parte de las autoridades de salud pública y de diversas sociedades científicas en los últimos años. Si se quieren alcanzar los objetivos propuestos por *Healthy People 2020* es necesario no solo perfeccionar las estrategias actuales, sino también implementar nuevas intervenciones basadas en la evidencia que permitan mejorar la aceptación de la vacunación antigripal por las gestantes. Asimismo, debe continuarse con la monitorización de las coberturas vacunales y además desarrollar estudios que aporten información sobre las barreras y los facilitadores de la vacunación en embarazadas para poder optimizar la inmunización materna.

### **5.2.2.3. Vacuna frente a la tosferina**

#### **5.2.2.3.1. La tosferina y su presentación clínica**

La tosferina es una enfermedad respiratoria aguda, prevenible mediante vacunación, causada por *Bordetella pertussis*. El periodo de incubación oscila entre 7 y 10 días, y después se inicia el cuadro clínico característico, que incluye tres fases. La primera, llamada fase catarral, consiste en manifestaciones clínicas similares a las de un catarro común, con rinorrea, estornudos, tos ocasional, malestar general y febrícula; en esta fase, los individuos infectados son altamente contagiosos. La tos gradualmente se vuelve más intensa y tras 1 a 2 semanas evoluciona a la fase paroxística, que se caracteriza por episodios repetidos y frecuentes de tos que finalizan con un estridor inspiratorio. Durante estos ataques, el paciente puede ponerse cianótico, presentar vómitos y un estado de agotamiento. Los

ataques son más frecuentes por la noche, con una media de 15 episodios al día, pero pueden llegar hasta 40 o 50. La fase paroxística dura entre 1 y 6 semanas, aunque puede persistir hasta 10 semanas. En la fase de convalecencia disminuyen los ataques y su intensidad, y tiene una duración variable entre 3 y 10 semanas (332).

Ciertos grupos poblacionales son especialmente susceptibles a las complicaciones graves de la tosferina, incluyendo la muerte, como los niños pequeños no inmunizados que presentan un riesgo alto de padecer formas clínicas graves de la enfermedad y presentar complicaciones también graves. En contraste, los adolescentes y los adultos tienden a presentar cuadros clínicos más benignos (333). Por lo tanto, el objetivo principal del programa de vacunación frente a la tosferina es minimizar la morbilidad y la mortalidad en la infancia.

#### **5.2.2.3.2. Morbilidad y mortalidad asociadas a la tosferina en recién nacidos y lactantes**

La tosferina es una enfermedad endémica tanto en los países en vías de desarrollo como en los países desarrollados, con brotes frecuentes que ocurren esporádicamente en diferentes lugares alrededor del mundo. Crowcroft et al. (334) estimaron que, en 1999, la incidencia global de tosferina ascendía a 48,5 millones de casos, con aproximadamente 295.000 muertes. Black et al. (335) estimaron que en 2008 hubo 16 millones de casos de tosferina en todo el mundo, con 195.000 muertes; de estas, 83.580 corresponderían a África. Para el año 2014, se estimaron 24,1 millones de casos y 160.700 muertes debidas a la tosferina en niños menores de 5 años en todo el mundo (336).

La estimación de la carga real de enfermedad debida a la tosferina plantea numerosos desafíos. En primer lugar, muchos países tienen sistemas de vigilancia limitados, lo que no facilita la

notificación oportuna de los casos clínicamente sospechosos de tosferina. En segundo lugar, en los países en vías de desarrollo no existe la infraestructura suficiente para realizar sistemáticamente las pruebas de diagnóstico de tosferina. Asimismo, las técnicas de diagnóstico molecular, como la PCR, aún son limitadas o no están disponibles en muchos países (337). Por último, no se cuenta con definiciones de caso estándar de la tosferina en el marco de un sistema de vigilancia epidemiológica que permita la adecuada notificación de los casos (338,339). En 2014, el SAGE de la OMS formó un grupo de trabajo de tosferina para revisar el panorama global actual de esta enfermedad. Este grupo de trabajo confirmó que la estimación de la carga de la tosferina continúa siendo un gran desafío debido a varios factores, como los cambios en los sistemas de vigilancia y los métodos de diagnóstico, los cambios en los calendarios nacionales de vacunación y los cambios en las composiciones de las vacunas utilizadas (muchos países han cambiado la vacuna de células completas por la vacuna acelular) (338).

Durante las últimas décadas, la inmunización sistemática frente a la tosferina ha reducido de forma importante la incidencia de esta enfermedad. Sin embargo, en los últimos 20 años se ha producido un resurgimiento de la tosferina incluso en países de alta renta, como Australia, Bélgica, Canadá, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Japón, los Países Bajos, España, Suiza, el Reino Unido y los Estados Unidos, entre otros. En estos países, a pesar de las altas tasas de inmunización infantil se ha observado una transición epidemiológica importante, y la carga de esta enfermedad, que en el pasado afectaba principalmente a menores de 6 años, en la actualidad se concentra principalmente en adolescentes, adultos y menores de 1 año (323-333).

En los Estados Unidos, la tosferina se ha convertido en una patología endémica y ya se considera la enfermedad más común entre las enfermedades prevenibles mediante vacunación (351). En este país, en los últimos años se han registrado diferentes brotes en distintos Estados. Uno de los más importantes se inició en 2010 en California, donde se registraron más de 9000 casos, con una tasa de 23,4 por 100.000 habitantes, el número más alto en los últimos 60 años en dicho Estado. En este brote, los lactantes menores de 6 meses fueron el grupo que mostró las tasas más altas de incidencia de tosferina, con 445,9 casos por 100.000. Fueron hospitalizados 809 (8,8%) pacientes con tosferina, de los cuales el 72% eran menores de 6 meses y el 55% eran menores de 3 meses; todas las muertes, que ascendieron a 10, se produjeron en los menores de 3 meses (352). Desde 2010 hasta 2014, se notificaron 26.566 casos, más de 1700 pacientes fueron hospitalizados y 15 muertes (353). La carga acumulada de la enfermedad de la tosferina en California de 2010 a 2014 es un ejemplo del impacto continuo de esta enfermedad en los Estados Unidos.

En Canadá, en 2015, se identificaron diversos brotes de tosferina en varias provincias que afectaron principalmente a lactantes, adolescentes y adultos jóvenes (354).

De manera similar a los brotes de tosferina reportados en los Estados Unidos y Canadá, en Europa, a mediados de 2011, en el Reino Unido se inició un brote de tosferina que se asoció a la tasa de mortalidad más alta registrada por esta enfermedad desde 1982, con 10 muertes, todas de lactantes menores de 12 meses (338-341). El marcado aumento de la incidencia en lactantes menores de 3 meses (258 casos por 100.000 en 2012 frente a 101 por 100.000 durante la onda epidémica previa de 2008) llevó a la aplicación de un

programa de inmunización de las mujeres embarazadas en el Reino Unido (359).

En Europa, según el TESSy (The European Surveillance System), 30 países proporcionaron datos respecto a la tosferina durante 2016. De acuerdo con estos datos, en dicho año se notificaron 42.974 casos confirmados, lo que corresponde a una incidencia de 10,8 por 100.000 habitantes, que constituye la incidencia más alta notificada desde 2012. La tasa más alta se observó en menores de 1 año (73,6 casos por 100.000 habitantes), similar a la tasa observada en el año 2015. Los lactantes fueron el grupo de edad más afectado en la mayoría de los países de la Unión Europea, con las tasas más altas observadas en este grupo en Portugal (429,1 casos por 100.000) y Dinamarca (295,2 por 100.000), seguidos por España (166,9 por 100.000) e Irlanda (126,8 por 100.000). Además, durante 2016 se notificaron 26 muertes, el doble que en 2015, de las cuales 19 ocurrieron en lactantes (360).

En España, la tosferina desde 2010 se encuentra en una situación de epidemia mantenida, siguiendo el patrón cíclico, pero siempre en un rango superior al de los años previos. Si bien es cierto que desde 2010 se ha observado que los casos de tosferina han aumentado en todos los grupos de edad, la incidencia se ha incrementado especialmente en los niños menores de 1 año: de 67,8 casos por 100.000 habitantes en 2010 a 457,2 por 100.000 habitantes en 2015. Entre los niños menores de 1 año, la tosferina afecta sobre todo a los menores de 3 meses, y desde 2010 su incidencia ha aumentado en este grupo de edad pasando de 188,0 por 100.000 a 1114,3 en 2015 (361).

En lo que respecta a las tasas de hospitalizaciones por tosferina, según datos del conjunto mínimo básico de datos (CMBD), en 2011 se alcanzó un pico máximo, con 206,3 hospitalizaciones por

100.000 en menores de 1 año, y dentro de este grupo, el incremento afectó sobre todo a los menores de 3 meses, con 665,7 hospitalizaciones por 100.000 habitantes. En 2014, último año del que se dispone de datos, se registraron 193,9 hospitalizaciones por tosferina por 100.000 en menores de 1 año. Entre los años 2010 y 2016 (datos provisionales para 2016) se notificaron 47 muertes por tosferina. En 2016, los tres fallecidos que se habían notificado eran lactantes de 1 mes de vida (361).

#### **5.2.2.3.3. Características de la vacuna frente a la tosferina**

La vacunación es la principal estrategia preventiva para el control de la tosferina (332). Las vacunas frente a la tosferina son vacunas inactivadas, con diferentes tipos de presentación, y según el tipo de antígenos inmunizantes que contengan se clasifican en dos tipos: vacunas de células enteras, que se basan en cultivos de cepas seleccionadas de *B. pertussis* que se inactivan por calentamiento y con formol, y vacunas acelulares que contienen uno o más de los antígenos purificados y separados de toxina pertúsica (TP), HAF, pertactina y fimbrias tipos 2 y 3. Se considera que el antígeno fundamental frente a la tosferina es la TP, por ser específica de *B. pertussis* (362). Las vacunas acelulares, según la cantidad de antígeno frente a la tosferina, pueden ser de carga antigénica estándar, que se utilizan en la primovacunación, o de carga antigénica baja, que se utilizan en la vacunación de recuerdo, en adolescentes y adultos.

Las vacunas de células enteras de tosferina, fabricadas con el microorganismo *B. pertussis* completo, han estado disponibles desde la década de 1940. Estas vacunas han tenido un impacto importante en la carga global de la tosferina (363). En Inglaterra, por ejemplo, las tasas de enfermedad reportadas disminuyeron de 106 casos por

millón de lactantes en 1954-1957 a 13 casos por millón de lactantes en 1970-1973, después de la introducción de la vacuna en 1957 (333). Sin embargo, la protección que otorgan tanto la infección natural como la vacunación no es de larga duración, y la enfermedad se presenta en forma de picos epidémicos de manera cíclica cada 3-4 años en muchos países con programa de vacunación establecidos.

Los ensayos clínicos realizados durante la década de 1990 sugirieron que las nuevas vacunas acelulares eran menos reactógenas y podían tener una eficacia comparable a la de las vacunas de células completas (364). Como resultado, los países de altos ingresos comenzaron a reemplazar las vacunas combinadas de células completas por las vacunas combinadas acelulares desde los años 1990, principalmente debido a la reducida reactogenicidad de estas últimas (139). Sin embargo, estudios más recientes señalaron que las vacunas acelulares podían ser menos efectivas que las vacunas de células completas, debido a una disminución más rápida de la protección inmunitaria alcanzada después de la primovacunación infantil (364,365). Asimismo, en estudios realizados en primates, las vacunas acelulares no resultaron eficaces para prevenir la infección y la transmisión de la bacteria (366).

Un número elevado de países desarrollados con programas de vacunación frente a la tosferina de larga duración, con vacunas acelulares, también han informado de un resurgimiento de la tosferina a pesar de las altas coberturas vacunales (323,352-355). Como resultado de esta situación, la OMS ha recomendado que los países de bajos ingresos que usan vacunas de la tosferina de células completas solo deberían considerar cambiar a vacunas acelulares si pueden garantizar la implementación de dosis de refuerzo o de programas de inmunización materna (365). En todo el mundo, la situación epidemiológica de la tosferina ha llevado a un debate

internacional sobre las estrategias que deben implementarse para optimizar el control de la tosferina y maximizar la protección de los niños, especialmente de los recién nacidos y lactantes que aún no pueden ser vacunados y que, por tanto, presentan un alto riesgo de sufrir tosferina grave.

La OMS considera que la inmunización materna frente a la tosferina es la estrategia más coste-efectiva para proteger a los recién nacidos. Aunque la estrategia del nido o *cocooning* ha sido adoptada en algunos países, no ha logrado una aceptación suficiente y la evidencia de su efectividad es inconsistente hasta la fecha (365).

En 2011, tras un aumento de los casos de tosferina en lactantes, los Estados Unidos fue el primer país en recomendar la administración de la vacuna contra la tosferina a mujeres embarazadas en el tercer trimestre (371), y en octubre de 2012 esta recomendación fue actualizada para especificar que la vacuna frente a la tosferina debía administrarse en cada embarazo (50). Otros países, como Argentina, introdujeron la inmunización materna universal y gratuita frente a la tosferina en febrero de 2012, a partir de las 20 semanas de embarazo (322). Asimismo, en el Reino Unido, en octubre de 2012 se implementó un programa de emergencia de vacunación materna en respuesta a un brote de tosferina en lactantes (359). Desde entonces, otros países, como Australia, Bélgica y España, han desarrollado programas de vacunación materna frente a la tosferina. En Cataluña, la indicación de vacunación en las gestantes fue introducida en 2014 a partir de las 27 semanas de gestación (28).

Las formulaciones de la vacuna de la tosferina acelular (dTap) autorizadas en adultos, que son las recomendadas para las embarazadas, disponibles en España son Triaxis® (Sanofi Pasteur, Lyon, France) y Boostrix® (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgium).

#### **5.2.2.3.4. Inmunogenicidad de la vacuna frente a la tosferina durante el embarazo**

La inmunización durante el embarazo disminuye el riesgo de tosferina en el lactante al incrementar la transferencia transplacentaria de los anticuerpos IgG específicos frente a la tosferina al recién nacido (111,147,372). En un ensayo clínico controlado y aleatorizado que incluyó 48 mujeres embarazadas se evidenció que los recién nacidos de madres que recibieron la vacuna dTap durante el embarazo tenían mayores concentraciones de anticuerpos específicos contra la tosferina a la edad de 2 meses en comparación con los lactantes del grupo control cuyas madres recibieron la vacuna dTap después del parto (111). La transferencia de anticuerpos maternos comienza durante el segundo trimestre y alcanza un máximo hacia el final del embarazo, lo que conduce a concentraciones de anticuerpos más altas en los lactantes a término en comparación con los prematuros (373,374). Parece que el momento de la inmunización con la vacuna dTap durante el embarazo influye tanto en la cantidad como en la función de los anticuerpos específicos frente a la tosferina, con títulos más altos cuando la inmunización se produce en el tercer trimestre (118,373). Asimismo, las concentraciones de anticuerpos disminuyen más rápido en las mujeres inmunizadas antes del embarazo o durante las fases iniciales de la gestación (372). Sin embargo, un reciente estudio observacional prospectivo que comparó la administración de la vacuna dTap en el segundo *versus* el tercer trimestre gestacional encontró que la vacunación a principios del segundo trimestre aumentaba de manera significativa los títulos de anticuerpos neonatales (120).

Para maximizar la respuesta materna de anticuerpos frente a la tosferina y la consecuente transferencia pasiva al recién nacido, según el ACIP (50) y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (375) de los Estados Unidos, el momento óptimo para la administración de la vacuna dTap es entre las semanas 27 y 36 de gestación, en cada embarazo. Los datos disponibles desde 2013 demuestran que esta estrategia es altamente eficaz para proteger a los recién nacidos contra la tosferina neonatal (361-365). Además, incluso cuando la inmunización materna no resulta por completo protectora, los recién nacidos con tosferina cuyas madres recibieron la vacuna dTap durante el embarazo tuvieron significativamente menor morbilidad, con menor riesgo de hospitalización y también menor riesgo de ingreso en la UCI (53).

En el Reino Unido, el JCVI ha recomendado vacunar a las gestantes con dTap entre las semanas 16 y 32 de gestación en cada embarazo para maximizar la probabilidad de que sus hijos estén protegidos desde el nacimiento (379). Los argumentos para esta recomendación son proporcionar a las embarazadas un mayor tiempo para aceptar la vacunación frente a la tosferina, y además ofrecer protección a los bebés que nazcan prematuros y que, por lo tanto, serían particularmente vulnerables a las complicaciones asociadas a la tosferina. Por razones operativas, el momento más adecuado para ofrecer la vacunación sería durante o después de realizar la ecografía para descartar anomalías fetales que se lleva a cabo entre las semanas 18 y 20 de gestación. Además, ofrecer la vacunación en este momento también evitaría cualquier potencial asociación entre el diagnóstico de anomalías fetales y la administración de la vacuna.

Los estudios realizados sobre la persistencia de anticuerpos frente a la tosferina después de una dosis de vacuna dTap muestran

que los títulos de anticuerpos en personas adultas sanas (no embarazadas) alcanzan sus valores máximos durante el primer mes después de la vacunación, y muestran una caída sustancial transcurrido 1 año de la vacunación (380,381). En un estudio que evaluó las concentraciones de anticuerpos maternos frente a la tosferina en la sangre del cordón umbilical de recién nacidos de madres que recibieron la vacuna dTap 2 años antes del parto se demostró que los anticuerpos en estos recién nacidos no resultarían suficientes para conferirles una protección adecuada frente a la tosferina (100). Los títulos de anticuerpos frente a la TP en las mujeres inmunizadas con la vacuna dTap durante el embarazo disminuyen de manera significativa 1 año después de recibir la vacuna, en comparación con los títulos obtenidos 1 mes después de la inmunización, pero son siempre más altos que los medidos antes de recibir la vacuna (112). Estos hallazgos refuerzan la indicación de vacunar a las mujeres frente a la tosferina en cada embarazo, debido a que las concentraciones de anticuerpos maternos disminuyen rápidamente después de la administración de la dosis de refuerzo con la vacuna dTap.

La duración de la protección del neonato depende de la concentración inicial y de la longevidad de los anticuerpos maternos adquiridos pasivamente. Considerando la vida media de la Ig-TP específica (36 días) y de la Ig-HAF específica (40 días), la duración de la protección pasiva proporcionada al recién nacido después de la inmunización frente a la tosferina durante el embarazo estaría en el rango de varias semanas (372,382).

Una preocupación respecto a la vacunación durante el embarazo es que los altos títulos de anticuerpos maternos podrían interferir con la respuesta inmunitaria frente a la vacuna de la tosferina cuando el lactante inicie el calendario de vacunación

infantil. En algunos estudios se ha evidenciado que en los recién nacidos de madres vacunadas durante el embarazo habría una ligera disminución de la respuesta inmunitaria posterior a la administración de la serie primaria de vacunación en comparación con los recién nacidos de madres no vacunadas (130,383). Ante estos resultados, hay que considerar que los primeros 2-3 meses de vida, que es el tiempo que transcurre entre el nacimiento y la primera dosis de vacuna hexavalente en el lactante (que contiene los antígenos DTPa), son el periodo de mayor riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas a la tosferina. Por lo tanto, en estos primeros meses de vida resulta de gran importancia garantizar la protección del lactante mediante la administración de la vacuna dTpa a la madre durante el embarazo. Otro aspecto a considerar es que no se dispone de parámetros serológicos de protección frente a la tosferina, y que incluso concentraciones bajas de anticuerpos podrían proporcionar protección frente a la enfermedad. Finalmente, algunos estudios han mostrado que, tras recibir la dosis de refuerzo frente a la tosferina entre los 12 y los 18 meses de edad, la respuesta inmunitaria a los antígenos contenidos en la vacuna era similar en los niños de madres vacunadas durante el embarazo y en los niños de madres no vacunadas (130,384). Con la información actualmente disponible, la estrategia de inmunización materna frente a la tosferina sigue siendo la más adecuada para ofrecer una protección frente a esta enfermedad potencialmente grave sobre todo en los lactantes.

#### **5.2.2.3.5. Efectividad de la vacunación frente a la tosferina durante el embarazo**

Los estudios realizados en el Reino Unido han demostrado una alta efectividad de la inmunización materna frente a la tosferina. En un

estudio que utilizó el método del cribado para determinar la efectividad vacunal para prevenir la tosferina confirmada por laboratorio en lactantes menores de 3 meses, esta alcanzó el 91% (IC95%: 84-95%). Cuando el análisis se restringió a los menores de 2 meses, la efectividad fue del 90% (IC95%: 82-95%) (22). En un estudio posterior de casos y controles se estimó una efectividad vacunal para prevenir la tosferina confirmada por laboratorio, en menores de 8 semanas, del 93% (IC95%: 81-97%) (385).

Asimismo, se ha evidenciado que la vacunación frente a la tosferina entre las semanas 27 y 36 de gestación es un 85% más efectiva que la vacunación posparto para prevenir la tosferina en los lactantes menores de 8 semanas (54). Además, los lactantes cuyas madres recibieron la vacuna dTap durante el embarazo tuvieron un riesgo significativamente menor de hospitalizaciones asociadas a la tosferina, menor riesgo de ingresar en la UCI y estancias hospitalarias más cortas (53).

#### **5.2.2.3.6. Seguridad de la vacunación frente a la tosferina durante el embarazo**

Los estudios en relación con la seguridad de la inmunización materna frente la tosferina han aumentado en los últimos años. Hasta ahora, la evidencia global disponible no sugiere un aumento de los eventos adversos en las gestantes ni en sus recién nacidos relacionados con la administración de la vacuna dTap durante el embarazo (85,268,307,373-376). En el Reino Unido, en una gran cohorte de mujeres inmunizadas con vacuna dTap durante el embarazo no se encontró ninguna asociación entre la vacunación materna y posibles complicaciones obstétricas o eventos adversos en los recién nacidos (390). En los Estados Unidos, la administración de

la vacuna dTap durante el embarazo no se asoció con un mayor riesgo de resultados obstétricos adversos ni con un mayor riesgo de complicaciones en el recién nacido, pero sí se observó un ligeramente mayor riesgo de corioamnionitis (387). Los CDC de los Estados Unidos revisaron las notificaciones al Vaccine Adverse Events Reporting System de casos de corioamnionitis ocurridos tras la administración de cualquier tipo de vacuna durante el embarazo entre 1990 y 2014. En este periodo solo se notificaron 31 casos de corioamnionitis, y ocho de ellos correspondían a mujeres que habían recibido la vacuna dTap. La mayoría de los casos de corioamnionitis notificados ocurrieron en mujeres que tenían al menos un factor de riesgo preexistente para desarrollar esta complicación. Por tal motivo, es muy poco probable que se pueda establecer una relación causal entre la vacuna dTap y la corioamnionitis (389).

La seguridad de repetir un refuerzo con la vacuna dTap en un embarazo posterior viene apoyada por un estudio en mujeres embarazadas en las que no se presentó un aumento significativo del número de reacciones locales tras recibir la vacuna dTap durante el embarazo, que se administró con un intervalo tan corto como de 2 años después de haber recibido otra dosis de vacuna frente al tétanos (391). Sin embargo, la seguridad de múltiples dosis de vacuna dTap administradas con intervalos cortos en embarazos consecutivos aún no ha sido evaluada. Aunque las concentraciones de anticuerpos frente a la tosferina disminuyen rápidamente después de recibir una dosis de refuerzo, los anticuerpos frente al tétanos y la difteria no disminuyen. Por lo tanto, la inducción de títulos elevados de antitoxinas como consecuencia de dosis de refuerzo repetidas con frecuencia aumenta el riesgo de reacciones locales en el lugar de inyección (392).

#### **5.2.2.3.7. Coberturas de vacunación frente a la tosferina en gestantes**

Los datos de las coberturas vacunales difieren según los países de los que se dispone de esta información. En los Estados Unidos, según los datos obtenidos por *Internet Panel Surveys*, que consiste en una encuesta anual realizada a través de Internet en una muestra representativa de gestantes de dicho país, la cobertura de vacunación frente a la tosferina en las embarazadas en 2017 fue más alta que en 2016: 50,4% *versus* 48,8%. Asimismo, las coberturas de vacunación frente a la tosferina fueron más altas en las mujeres cuyo médico u otro profesional sanitario les ofreció la vacuna (70,4%), en comparación con las mujeres embarazadas que informaron haber recibido la recomendación pero sin ofrecerles la vacuna (36,9%) y con las mujeres que no recibieron ninguna recomendación en absoluto (0,9%). Las razones más comunes para no recibir la vacuna dTap fueron la falta de conocimiento sobre la necesidad de la vacunación durante el embarazo (25,5%) y la falta de una recomendación de vacunación por parte del proveedor sanitario durante el embarazo (23,1%) (393).

En el Reino Unido, desde la implementación del programa de vacunación frente a la tosferina en gestantes, las coberturas alcanzaron un 80% en 2012 y un 56,4% en 2014; en 2017, las cifras para el último trimestre ascienden al 73,6% (393). Además, en el Reino Unido, Byrne et al. (394) demostraron que las coberturas vacunales frente a la tosferina eran más bajas en las mujeres de raza negra y caribeñas que en las mujeres británicas blancas (-16,3% y -15,4%, respectivamente). Asimismo, se evidenciaron coberturas más bajas en mujeres con nivel socioeconómico más bajo: las mujeres en el quintil inferior presentaban una cobertura vacunal un 14% más baja que las mujeres en el quintil superior. En Flandes,

Bélgica, la cobertura fue del 64% en 2014 (130), y en Argentina, en el mismo año, la cobertura vacunal fue del 56,9% (322). En España, las últimas cifras proporcionadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo indican una cobertura global del 82,8% en 2016 y del 82,7% en 2017. En esos mismos años, las coberturas en Cataluña fueron del 79,2% y el 79,1%, respectivamente (395).

### **5.3. Barreras y factores facilitadores de los programas de inmunización materna**

#### **5.3.1. Barreras y factores facilitadores en gestantes**

Existen varias barreras para lograr coberturas de vacunación óptimas en las embarazadas. Los factores sociodemográficos y clínicos que se han asociado a coberturas de vacunación bajas en las gestantes incluyen ser soltera o no tener pareja (396,397), ser joven (397–401), pertenecer a una minoría étnica (397,402), ser de bajo nivel socioeconómico y bajo nivel educativo (402–404), ser fumadora (402,405,406), tener antecedentes de parto prematuro (397,400,407), realizar pocas visitas de control prenatal o no tener acceso a él (399,402), falta de cobertura sanitaria (398,407), la religión (408), y las normas sociales y la influencia familiar (408,409). La influencia de la pareja en la decisión de la embarazada de vacunarse se ha demostrado en varios estudios, en los que se ha observado que si la pareja está de acuerdo con la vacunación es más probable que la embarazada se vacune (399,401-404).

Una de las principales barreras que presentan las embarazadas respecto a la inmunización materna en todo el mundo es la preocupación por la seguridad de las vacunas. Si bien la preocupación respecto a la seguridad de las vacunas para las mujeres es importante, lo es mucho más la preocupación de los efectos adversos que podrían ocasionar al feto o al

recién nacido (384,388,392,405-421). Asimismo, las embarazadas presentan como otra barrera importante las dudas sobre la eficacia/efectividad de las vacunas recomendadas (397,399,428,429,432). Estas dudas son especialmente notorias respecto a la vacunación antigripal durante el embarazo (397,401,428,429,432).

Otras barreras descritas en las embarazadas son la creencia de que las vacunas no son necesarias durante el embarazo (388,399,406-409,422), la escasa concienciación de la importancia que revisten para ellas y sus futuros recién nacidos tanto las enfermedades que previenen las vacunas recomendadas como las mismas vacunas (385,406,409-414,423,424), los mensajes contradictorios entre las fichas técnicas de las vacunas y las recomendaciones vigentes, y los problemas relacionados con cómo y dónde recibir las vacunas recomendadas (26,431,436,437).

La falta de recomendación de un profesional sanitario es una de las barreras más importantes que encuentran las mujeres embarazadas para no recibir las vacunas recomendadas durante la gestación, descrita en gran cantidad de estudios sobre todo en cuanto a la vacunación antigripal (384,385,399,409,415,420-422,424,426). En contraste, recibir la recomendación de un profesional sanitario, sobre todo si ese profesional sanitario es el responsable del seguimiento del embarazo (18,134,397,399,420,428,433), así como confiar en las recomendaciones oficiales de inmunización materna (439), tienen un efecto muy importante en lograr la aceptación de la vacunación en la mujer embarazada. Otro factor que consistentemente en varios estudios ha demostrado tener un efecto significativo para una mayor probabilidad de aceptar la vacunación durante el embarazo es el deseo de las mujeres de proteger al feto/recién nacido y a sí mismas de las enfermedades infecciosas prevenibles mediante las vacunas recomendadas (397,399,416,420,425,428,440,441).

Además de la recomendación del profesional de atención materna y el deseo de proteger al feto/recién nacido y a sí mismas como predictores

más importantes en la aceptación de la vacunación durante el embarazo, la mayoría de los facilitadores de dicha vacunación son factores que se contraponen a las barreras identificadas. En general, un alto nivel de conocimiento respecto a las vacunas (385,430-432), la percepción de que las vacunas son efectivas y beneficiosas (409,435), una percepción mayor del riesgo de las enfermedades que previenen las vacunas recomendadas durante el embarazo (415,419) y una percepción personal de susceptibilidad frente a dichas enfermedades (409,416,419,439), y presentar comorbilidad (400), son factores que han mostrado estar relacionados con mayores coberturas vacunales. En el caso de la gripe, haber sido vacunada previamente (401,419,420,433,443,445,446), así como la vacunación de la pareja (447), resultaron ser también predictores significativos de la inmunización materna antigripal.

En una revisión sistemática sobre la reticencia global a la vacunación realizada por el Vaccine Confidence Project, se encontró que solo 42 de los 1164 artículos que fueron seleccionados estudiaron la reticencia a la vacunación durante el embarazo (448). Posteriormente, Wilson et al. (383) realizaron una revisión sistemática sobre la reticencia a la vacunación específicamente durante el embarazo, y evidenciaron que la mayoría de los estudios analizados (el 73%) exploraban las barreras en relación a la vacunación antigripal y el 65% de ellos habían sido llevados a cabo en Norteamérica. Asimismo, los autores solo encontraron siete estudios sobre la vacuna frente a la tosferina, frente a 113 respecto a la vacunación antigripal durante el embarazo. Las principales barreras para la vacunación identificadas en las embarazadas fueron la incertidumbre respecto a la seguridad de la inmunización materna, dudas en relación con la eficacia de las vacunas recomendadas, bajo nivel de conocimiento sobre las enfermedades que previenen las vacunas recomendadas y sobre las mismas vacunas, falta de recomendación o de prescripción de la vacuna por parte de un profesional sanitario, problemas de acceso a los servicios de atención

sanitaria, coste de las vacunas, la religión y recibir recomendaciones conflictivas en cuanto a la inmunización materna (436). Hay que señalar que, al agrupar las diversas barreras en relación a la vacunación durante el embarazo utilizando el modelo propuesto por el SAGE en inmunización de la OMS, de los 155 estudios incluidos en esta revisión sistemática, el primer grupo de barreras, identificadas en 83 estudios (54%), correspondía a la categoría «riesgo/beneficio (percibido/heurístico)», que incluía barreras como la preocupación respecto a la seguridad de las vacunas; el segundo grupo de barreras, identificadas en 26 estudios (17%), correspondía al papel de los profesionales sanitarios e incluía barreras como no haber recibido ninguna recomendación de ningún proveedor sanitario en cuanto a la inmunización materna (436).

### **5.3.2. Barreras y factores facilitadores en los profesionales de atención materna**

La recomendación del profesional de atención materna tiene el potencial de incrementar entre 5 y 50 veces la aceptación de la vacunación en las mujeres embarazadas (449). Numerosos estudios que analizan los factores asociados a la vacunación de las gestantes han demostrado que haber recibido una recomendación por parte de un profesional sanitario o de un profesional de atención materna constituye el factor predictivo más importante en la decisión de vacunarse durante el embarazo (383,395,425,437-440). Cabe señalar que el profesional de atención materna es considerado el profesional sanitario y la fuente de información más confiable por parte de las embarazadas (441-446). Además, en muchos casos, las visitas a los profesionales de atención materna representan las únicas interacciones que la embarazada tiene con el sistema sanitario, y las mujeres acuden a menudo a estos profesionales en búsqueda de servicios de salud preventivos (459). Por lo tanto, los proveedores de atención

materna deben ser conscientes de que la recomendación y la prescripción de la vacunación a sus pacientes tiene un papel crucial en el éxito de cualquier programa de inmunización materna. La importancia de la recomendación y la prescripción de la vacunación por el profesional de atención materna es tal que se ha descrito que las embarazadas con actitudes negativas respecto a las vacunas que recibieron la recomendación y la prescripción de la inmunización materna tuvieron mayor probabilidad de vacunarse que aquellas con actitudes positivas respecto a las vacunas que no recibieron ninguna recomendación (397). Finalmente, la recomendación de la vacunación por parte de un profesional de atención materna también puede influir sobre la percepción que tendrá la mujer respecto a la importancia de la inmunización infantil cuando se convierta en madre (460).

Para poder promover el papel de vacunadores de los profesionales de atención materna es necesario identificar las barreras más frecuentes que les impiden recomendar o prescribir las vacunas a sus pacientes. En la mayoría de los estudios se ha identificado que las barreras en estos profesionales son similares a las que presentan las embarazadas, incluyendo el bajo nivel de conocimiento y la falta de formación actualizada en relación con la inmunización materna (406,412,422,434,449-453), el miedo a los efectos adversos de las vacunas (461,463,466), las dudas respecto a la eficacia o la necesidad de las vacunas recomendadas durante el embarazo (465,466), y las falsas creencias sobre el riesgo de las enfermedades para las que se recomienda la inmunización materna (461). Otras barreras también descritas son las falsas creencias sobre las preferencias de las embarazadas en relación con la vacunación y la no aceptación de las vacunas (431,466), la falta de tiempo (466), la preocupación respecto a la responsabilidad y la culpa asociada a potenciales efectos no deseados de las vacunas (465), las guías de práctica clínica ambiguas (466), la incertidumbre respecto a sobre quién

recae la responsabilidad de tratar los temas relacionados con la inmunización materna con las mujeres embarazadas (444,465,467), la imposibilidad de registro y consulta del estado vacunal de las pacientes, las consultas que cuentan con un solo profesional de atención materna (467) y la percepción de que la vacunación no es parte de las actividades que realizan los profesionales de atención materna (463).

En nuestro medio, en un estudio previo publicado por la doctoranda en el que se encuestó a los ginecólogos-obstetras pertenecientes a un hospital de tercer nivel de Barcelona y a los del área de referencia respecto a la vacunación antigripal durante el embarazo, solo el 20,9% conocía la indicación de vacunación en el primer trimestre, cifra que aumentó al 65,1% para el segundo y el tercer trimestres del embarazo. Además, solo el 7% afirmó prescribir dicha vacunación antigripal durante el primer trimestre y el 21% afirmó prescribirla durante el segundo y el tercer trimestres. La tasa de cobertura vacunal antigripal en las gestantes incluidas en dicho estudio fue muy baja, alcanzando solo un 4,1% en la temporada 2007-2008. Cuando las gestantes vacunadas fueron interrogadas sobre los profesionales que recomendaron la vacunación durante el embarazo, el 29% respondió que recibieron la recomendación de la matrona, el 18% de la enfermera y el 13,2% del ginecólogo-obstetra (329). Estos resultados ponen de manifiesto que en los países donde la atención prenatal es llevada a cabo no solo por los ginecólogos-obstetras, sino también por las matronas, como ocurre en muchos países europeos, es importante identificar barreras específicas según la categoría profesional y aplicar estrategias de mejora de las coberturas vacunales en gestantes que tengan en cuenta las diferencias entre ambos grupos de profesionales. Un estudio realizado en Bélgica identificó que el 78% de los ginecólogos y de los médicos de atención primaria recomendaban la vacunación antigripal y frente a la tosferina en las gestantes, mientras que solo el 24% de las matronas lo hacía (468). Otro estudio realizado en matronas de Inglaterra

demonstró que, si bien el 76% de las encuestadas estuvieron de acuerdo en que la vacunación antigripal debería ser administrada durante el embarazo, solo el 25% se sentía adecuadamente preparada para tratar este tema con sus pacientes embarazadas (465).

En relación con los factores que se han descrito como facilitadores de la recomendación y la prescripción de la vacunación durante el embarazo se encuentran los siguientes: una actitud positiva de los profesionales de atención materna respecto a las vacunas (444), la percepción de la gripe como una enfermedad grave (467) y la creencia de que las vacunas son seguras y eficaces (469). Asimismo, se ha observado que los profesionales de atención materna de mayor edad (444) y los que se vacunan ellos mismos (417,469) son quienes recomiendan más frecuentemente las vacunas a sus pacientes embarazadas. Por otra parte, los profesionales de atención materna que trabajan en atención primaria (463), los que creen que las actividades de prevención son parte importante de sus funciones (467), los que trabajan en servicios que cuentan con diversas categorías de proveedores sanitarios (467) y los que están comprometidos con el programa público de vacunación antigripal (470) tienen mayor probabilidad de recomendar y ofrecer la inmunización materna a sus pacientes. Finalmente, la existencia de recomendaciones nacionales oficiales aumenta la probabilidad de que los trabajadores de atención materna vacunen a las mujeres embarazadas (426).

Las mujeres interactúan regularmente con los profesionales de atención materna, los ginecólogos-obstetras y las matronas durante el periodo preconcepcional y mucho más durante el embarazo; por lo tanto, los profesionales de atención materna están bien ubicados para valorar el estado vacunal de sus pacientes y recomendar las vacunas que estas necesitan. En muchos casos, cuando las mujeres se presentan a los controles prenatales se constata que no han revisado su estado de inmunización desde que completaron la vacunación en la edad escolar.

Por ello, es recomendable que los profesionales de atención materna obtengan una historia vacunal completa de sus pacientes. En algunos países, la disponibilidad de herramientas digitales podría facilitar la búsqueda del historial de vacunación y además permitir el registro oportuno de las vacunas administradas antes, durante y después del embarazo. Promover la vacunación como una actividad de prevención sanitaria importante en las mujeres puede ayudar a normalizar la inmunización como parte de la atención obstétrica sistemática. En la medida en que los profesionales de atención materna se habitúen y se sientan más cómodos en relación con la administración de vacunas a sus pacientes, tanto las no embarazadas como las embarazadas tendrán un mayor acceso y probablemente una mayor aceptación respecto a las vacunas (471).

Para lograr la aceptación de la inmunización materna es importante que los profesionales de atención materna comenten con sus pacientes los aspectos relacionados con el beneficio y la seguridad de las vacunas recomendadas durante el embarazo, para así ayudarlas a superar las barreras que impiden la aceptación de la inmunización materna. Según lo observado en algunos estudios, el mensaje resultará más efectivo si además de tratar los aspectos de seguridad y beneficio de las vacunas se hace énfasis en que la inmunización materna tiene el potencial de proteger a los recién nacidos de enfermedades infecciosas que pueden causar formas clínicas graves y complicaciones, sobre todo en los primeros meses de vida (421,472).

### **5.3.3. Otras barreras en relación con la inmunización materna e intervenciones para mejorar las coberturas vacunales en gestantes**

Además de las barreras que dependen de las embarazadas y de los profesionales de atención materna, se han identificado como barreras

adicionales para no administrar las vacunas a las gestantes la carga laboral y la falta de personal (465,466), la falta de una infraestructura adecuada (465), la falta de sistemas de registro/seguimiento de las inmunizaciones (464) y la percepción por parte de los proveedores sanitarios de un aumento de la carga de responsabilidad al administrar vacunas (464,466). Además, los problemas de acceso de las gestantes a los servicios de vacunación constituyen una importante barrera para no vacunarse (415,431,435,473).

En aquellos países, como los Estados Unidos, donde los profesionales de atención materna deben solicitar el reembolso de las vacunas administradas (463,466,467) o las gestantes deben pagar por las vacunas recibidas (431,462,473), los costes económicos de las vacunas también constituyen otra barrera importante que hay que tener en cuenta.

Adicionalmente a las barreras descritas, una situación que ha generado atención en los últimos años y que constituye una importante barrera es la información que contienen las fichas técnicas de las vacunas actualmente recomendadas en las gestantes. Las autoridades reguladoras exigen que los ensayos clínicos llevados a cabo antes de que una vacuna obtenga la autorización evalúen la seguridad y la eficacia en embarazadas para que en la ficha técnica puedan incluirse la indicación y la declaración de uso de esa vacuna específicamente durante el embarazo (55). Como las vacunas autorizadas que se emplean en embarazadas no han sido estudiadas en este grupo de población en los ensayos clínicos previos a la autorización, en consecuencia no cuentan con una indicación específica de uso en ellas (55). Por tal motivo, es urgente que las fichas técnicas de las vacunas recomendadas en gestantes sean actualizadas, incluyendo datos de seguridad provenientes de estudios posautorización en gestantes o de registros poblacionales en gestantes. Para lograr este objetivo se requiere un trabajo conjunto de los productores de vacunas, las agencias reguladoras y las autoridades de salud pública.

En Europa, después de una discusión con las autoridades reguladoras europeas y teniendo en cuenta los datos de seguridad disponibles de estudios posautorización, se actualizaron los apartados de posología y uso en el embarazo en la ficha técnica de una de las vacunas frente a la tosferina (Boostrix®, GSK). La modificación en la ficha técnica del producto indica que esta vacuna puede usarse durante el tercer trimestre del embarazo (474). Sin embargo, hay que recalcar que la ausencia de una frase específica que haga referencia a la indicación de la vacuna durante el embarazo en la ficha técnica no implica que dicha vacuna no pueda utilizarse en mujeres gestantes (55).

Las contradicciones entre las guías y las recomendaciones oficiales de cada país, basadas en la experiencia posautorización de las vacunas, y las fichas técnicas de las vacunas, basadas en los ensayos clínicos previos a la autorización, tienen un efecto negativo en la percepción de la seguridad de la inmunización materna, tanto por parte de los profesionales sanitarios como de las embarazadas (311). Con el objetivo de reducir estas barreras, en los Estados Unidos la Food and Drug Administration ha actualizado las normas sobre la información que debe incluirse en los apartados de embarazo y lactancia de las fichas técnicas de los medicamentos (56). Esta nueva norma, en el caso de las vacunas autorizadas recomendadas actualmente en las embarazadas (antigripal y frente a la tosferina), ha permitido incluir en sus fichas técnicas que su uso durante el embarazo no está contraindicado. Asimismo, ha permitido añadir consideraciones específicas respecto a la seguridad de la administración de vacunas durante el embarazo (475). Por su parte, la OMS, en un apéndice del documento sobre las recomendaciones específicas de producción y control de las VGI, ha incluido que estas vacunas pueden ser administradas a las mujeres embarazadas a menos que exista una clara contraindicación o que los riesgos superen los beneficios de su administración (476).

Como ya se ha descrito, existe mucha información sobre las barreras y los facilitadores de la inmunización materna, pero se dispone de poca en relación con las intervenciones basadas en la evidencia que pueden mejorar las actuales coberturas vacunales en las gestantes.

En primer lugar, hay que tener en cuenta que determinadas características de la organización de los servicios sanitarios y de los programas de inmunización pueden influir en la aceptación de las vacunas en las embarazadas. La responsabilidad de la vacunación de la población adulta ha recaído tradicionalmente en los médicos de atención primaria o en los servicios sanitarios dedicados de manera específica a la administración de vacunas. Por lo tanto, las mujeres embarazadas y sus recién nacidos, que habitualmente no frecuentan a los médicos de atención primaria, tendrían un acceso limitado a los programas de inmunización, lo que representa un círculo vicioso en el cual los grupos de población que precisamente son los más vulnerables son los que cuentan con menos oportunidades de acceder a intervenciones sanitarias que mejoren sus condiciones de salud (477). Por este motivo, se ha demostrado que si la inmunización materna está integrada como parte de la atención prenatal sistemática, la aceptación de las vacunas en las embarazadas mejora significativamente (478). En todo el mundo, las consultas prenatales garantizan el contacto continuo de las embarazadas con los servicios sanitarios (479), y en consecuencia representan una excelente oportunidad logística para poder ofrecer estrategias de mejora de la salud materna y neonatal, como la inmunización materna (458). Lamentablemente, esta oportunidad con frecuencia no se aprovecha y, por lo tanto, se pierde un valioso medio para optimizar la vacunación de las gestantes (459,480,481). Si se utiliza el control prenatal como un medio para optimizar la inmunización materna, en las visitas establecidas con las gestantes pueden administrarse las vacunas recomendadas durante el embarazo y también organizar las inmunizaciones que deben realizarse posparto con vacunas

atenuadas, según sea necesario (449). Esto viene respaldado por los resultados de algunos estudios en los que se ha demostrado que la mayoría de las mujeres vacunadas durante el embarazo habían recibido la vacuna en la consulta del profesional de atención materna (401,482). Meharry et al. (483) observaron que si el profesional de atención materna afirma que la vacunación antigripal es importante, pero no tiene disponible la vacuna en su consulta, esto contradice el mensaje original de la importancia de la vacunación materna. Por todos los motivos expuestos, las políticas de salud pública y la legislación vigente deberían garantizar que los profesionales de atención materna puedan asumir como parte de las actividades del control prenatal la recomendación, la prescripción y la administración de las vacunas recomendadas a las embarazadas. Al integrar de manera satisfactoria la inmunización materna como parte del cuidado prenatal podrá obtenerse el beneficio máximo de esta medida de salud pública en la salud materna y en la salud del feto, del recién nacido y del lactante durante los primeros meses de vida.

Además de la integración de la inmunización materna en los servicios de atención prenatal, las herramientas informáticas, tales como sistemas de monitorización en tiempo real de las coberturas vacunales (470), alertas en las historias clínicas (484), recordatorios programados en las historias clínicas electrónicas (485) y algoritmos computarizados que permiten identificar a las gestantes que necesitan ser vacunadas (486), han demostrado optimizar las coberturas vacunales. Otras intervenciones, como enviar mensajes de texto a las embarazadas respecto a la vacunación antigripal, han mostrado resultados contradictorios. En un ensayo clínico realizado en los Estados Unidos en el que se valoró esta intervención se observó un incremento en las coberturas vacunales, sobre todo si los mensajes se recibían al inicio del tercer trimestre de gestación (487). En cambio, en un ensayo clínico más reciente, llevado a cabo en Canadá, no se observó ningún efecto en la mejoría de las coberturas vacunales frente a

la gripe (488). Una aplicación móvil gratuita, llamada *Text4baby*, dirigida a mujeres embarazadas y madres con lactantes menores de 1 año, respaldada por los CDC de los Estados Unidos, que envía tres mensajes de texto semanales con varios contenidos de salud que están programados según la fecha de parto de la mujer o según la edad del niño, ha demostrado incrementar las coberturas vacunales en las gestantes (489).

Otras intervenciones que se han empleado en otros grupos poblacionales, tales como las *opt-in orders* (documento específico con la indicación de la vacunación que el médico entrega a su paciente) o las *standing orders* (similares a las anteriores, pero en este caso no se requiere la indicación o autorización del médico para la administración de la vacuna, sino que el personal de enfermería u otro personal sanitario puede administrar o dispensar la vacuna libremente de acuerdo con protocolos aprobados por la propia institución), también han demostrado incrementar las coberturas vacunales en las embarazadas. Entre ambas opciones, las *standing orders* han demostrado tener un mayor impacto en el incremento de las coberturas vacunales (490). Se ha propuesto que las *opt-out orders* (en las que se solicita una firma para rechazar la vacunación) podrían disminuir los temores injustificados sobre la seguridad de las vacunas y el rechazo a recibir la vacunación, en comparación con las *opt-in orders* (en las que se solicita una firma para recibir la vacunación). Sin embargo, en un ensayo clínico que utilizó y comparó estas intervenciones en gestantes no se evidenciaron diferencias significativas entre las coberturas vacunales en ambos grupos de gestantes (491).

En relación con las intervenciones para mejorar la educación materna respecto a las vacunas, en un estudio realizado en Jamaica que utilizó el método *teach back* (que consiste en una estrategia de educación en la que el profesional sanitario transmite información de manera verbal a sus pacientes y posteriormente evalúa si el paciente ha comprendido y adquirido la información necesaria) se evidenció que este método tenía un

efecto en mejorar el conocimiento respecto a las vacunas en las madres con mayor nivel de alfabetización, mientras que en aquellas con menor nivel de alfabetización el impacto fue muy modesto (492). En lo que respecta al uso de materiales educativos en las embarazadas, se ha evidenciado que los que contienen información sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas y hacen énfasis en los beneficios de la inmunización materna, tanto para las madres como para sus recién nacidos, resultan útiles para mejorar las coberturas (421).

Las intervenciones dirigidas a la formación en vacunas de los profesionales evaluadas en algunos estudios incluyen sesiones específicas y material educativo sobre las indicaciones, las contraindicaciones y el perfil de seguridad de la vacunación en las gestantes. Todas estas intervenciones han demostrado tener un impacto significativo en la mejora de las coberturas vacunales en las embarazadas (484,493).

Con el objetivo de tener un mayor impacto en las coberturas de vacunación se han desarrollado intervenciones que incluyen diversas medidas dirigidas a las embarazadas, a los profesionales de atención materna y finalmente a los servicios y sistemas de atención sanitaria. En un ensayo clínico realizado por Chamberlain et al. (494) se utilizó una intervención que incluyó diversas estrategias, como identificar un líder de opinión que respaldara la inmunización materna, sesiones de conversación específicas sobre inmunización materna entre pacientes y profesionales sanitarios, folletos y carteles educativos, chapas de solapa y iPads con tutoriales dirigidos a las pacientes. A pesar de ser una intervención multifactorial, los resultados no mostraron ninguna mejoría en las coberturas vacunales en las gestantes (494). Por este motivo, es necesario adaptar las intervenciones destinadas a mejorar la aceptación de la inmunización materna a las características particulares de la población de mujeres en la que se quiere implementar, y realizar una evaluación continua y rigurosa del impacto que tienen dichas intervenciones.

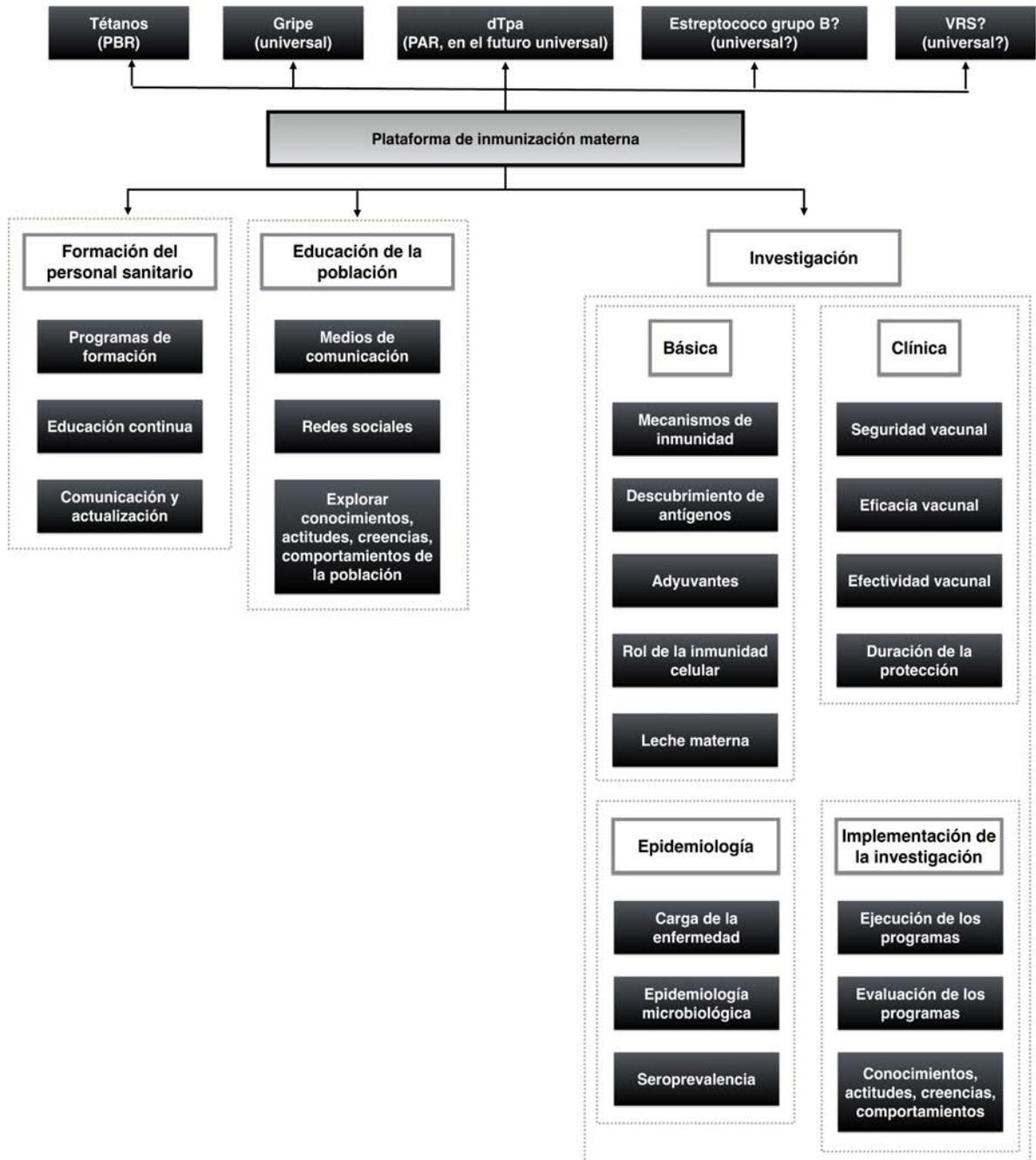
La mayoría de la evidencia disponible respecto a las barreras y los facilitadores de la inmunización materna corresponde a la vacunación antigripal, debido a que se viene recomendado a las embarazadas desde hace muchos años. Sin embargo, las barreras y los facilitadores identificados en relación con la inmunización materna antigripal resultarían también aplicables a la inmunización materna frente a la tosferina, que se ha introducido de manera más reciente en muchos países.

Aunque deben tenerse en cuenta las características particulares de cada vacuna, las intervenciones destinadas a mejorar las coberturas que han mostrado ser efectivas para las vacunas actualmente recomendadas en mujeres embarazadas probablemente también podrían optimizar la aceptación de futuras vacunas en desarrollo destinadas a la inmunización materna.

#### **5.4. Perspectivas futuras**

La inmunización materna como estrategia para proteger a las embarazadas, los fetos, los neonatos y los lactantes resultaría más efectiva si se implementara formalmente una plataforma de inmunización materna, de manera similar a lo realizado con los programas de vacunación infantil que han logrado un gran éxito en todo el mundo. En la figura 3 se detallan los componentes necesarios de esta plataforma de inmunización materna, que incluiría la vacunación antitetánica (solo en países de baja renta), la vacuna antigripal y la vacuna frente a la tosferina (ambas actualmente recomendadas en las gestantes en muchos países de alta renta), así como las futuras vacunas actualmente en desarrollo. Esta plataforma de inmunización materna debería estar integrada en el cuidado prenatal sistemático ofrecido por los trabajadores sanitarios de atención materna, quienes tendrían que recibir formación continuada sobre la vacunación durante el embarazo y el puerperio. Asimismo, la comunicación con la población de mujeres embarazadas resultaría esencial para comprender

**Figura 3. Componentes necesarios para implementar una plataforma de inmunización materna.**



dTpa: difteria (baja carga), tétanos, tosferina acelular (baja carga); PAR: países de alta renta; PBR: países de baja renta; VRS: virus respiratorio sincitial. (Adaptada de MacDougall et al. (451).)

y abordar las barreras que éstas presentan respecto a la inmunización materna, y con ello garantizar el éxito de los programas. Finalmente, para que la inmunización materna se consolide y sea priorizada como una estrategia coste-efectiva, equitativa y basada en la evidencia, en el campo de la salud materno-infantil mundial, es necesario contar con resultados de estudios de calidad provenientes de diferentes contextos epidemiológicos. Dichos estudios deberán proporcionar información respecto a la morbilidad materna-infantil, la seguridad, la eficacia y la eficiencia de las vacunas utilizadas en las gestantes y sus recién nacidos, así como respecto a las tasas de coberturas vacunales y las barreras y los facilitadores de la inmunización materna que se observan en las gestantes y los profesionales de atención materna, y las barreras asociadas a las características propias de los servicios sanitarios.

Además de las vacunas del tétanos, antigripal y frente a la tosferina, que son las actualmente recomendadas a las gestantes en todo el mundo, y las otras vacunas inactivadas que pueden ser utilizadas según las circunstancias específicas durante el embarazo, se están desarrollando vacunas específicas para prevenir enfermedades infecciosas neonatales a través de la inmunización materna: son las vacunas frente al VRS, el SGB, el virus herpes simple y el citomegalovirus (150). Hasta ahora, las dos primeras están ya en fases avanzadas de desarrollo, y en el siguiente apartado se hace una breve revisión sobre su situación actual.

#### **5.4.1. Nuevas vacunas en desarrollo de interés en inmunización materna**

##### **5.4.1.1. Estreptococo del grupo B**

En la mayoría de los países, el SGB es la causa principal de sepsis y meningitis neonatal. La incidencia más alta de la enfermedad por SGB se encuentra en los primeros 3 meses de vida, y su presentación clínica puede ser de inicio temprano (en neonatos menores de 7 días) o tardío

(en recién nacidos entre 7 y 89 días). En general, el 70-80% de la enfermedad por SGB ocurre en los primeros 7 días de vida y se presenta con un cuadro clínico caracterizado por sepsis, neumonía o meningitis (61).

La colonización materna por SGB en el tracto gastrointestinal o el tracto genital es un requisito para la enfermedad de inicio temprano, cuya transmisión es vertical y ocurre justo antes o durante el nacimiento. Aproximadamente un 17-20% de las mujeres embarazadas están colonizadas con SGB (495,496); la transmisión vertical se produce en aproximadamente el 50% de los casos, y entre el 0,6% y el 1,5% de los recién nacidos de mujeres colonizadas que no utilicen profilaxis con antibióticos desarrollarán una enfermedad invasiva de inicio temprano (497). La mortalidad por SGB en los lactantes varía entre el 3% y el 20%, y es mayor en la enfermedad de inicio temprano que en la de inicio tardío. Además, los recién nacidos prematuros y de BPN presentan tasas de mortalidad más altas que los recién nacidos a término (498).

El SGB también contribuye a la morbilidad en mujeres embarazadas y en puérperas (corioamnionitis, bacteriemia, endometritis), y posiblemente desempeña un papel importante en la prematuridad y la muerte fetal (499,500). Las estimaciones mundiales de 2015 señalaban que el SGB era causa de al menos 409.000 casos maternos, fetales o en lactantes, de 147.000 muertes fetales y de lactantes, y de hasta 3,5 millones de nacimientos prematuros anuales (500). Las estrategias de profilaxis antibiótica intraparto han reducido la incidencia de la enfermedad de inicio temprano en los neonatos, pero no han tenido ningún efecto sobre la enfermedad de inicio tardío en los lactantes y solo un pequeño efecto sobre la enfermedad en las embarazadas.

Se han identificado 10 serotipos de polisacáridos capsulares del SGB: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX. La distribución de los serotipos que causan enfermedad en los neonatos y lactantes, tanto en los Estados

Unidos como en Europa, se ha mantenido relativamente estable en el tiempo, con más del 90% de los casos atribuibles a los serotipos Ia, Ib, II, III (incluida la cepa ST 17) y V (499,501).

Una potencial limitación de las vacunas conjugadas de polisacáridos capsulares de SGB es el número de polisacáridos que pueden incorporarse a una vacuna, aunque son cinco los serotipos causantes de la mayoría de los casos neonatales en todo el mundo. Los polisacáridos capsulares siguen siendo el factor de virulencia mejor estudiado del SGB, y hasta 2015 los ensayos de vacunas realizados en humanos tenían como objetivo la inmunidad frente a estos polisacáridos (276).

Los resultados de los estudios con vacunas monovalentes conjugadas con TT que incorporan polisacáridos capsulares de los cinco serotipos principales del SGB (Ia, Ib, II, III y V) (502–506) indican que son altamente inmunógenas en los adultos sanos (de 18-45 años de edad) en ensayos clínicos de fases 1 y 2. Un estudio de fase 2 que evaluó una vacuna bivalente (II, III) conjugada con TT también demostró que era inmunógena (507).

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evaluó una vacuna monovalente conjugada con TT frente al serotipo III en 30 mujeres embarazadas, esta fue bien tolerada y se observó una ratio media de transferencia transplacentaria de anticuerpos de 0,8, con concentraciones elevadas de anticuerpos que persistieron en los recién nacidos hasta los 2 meses de edad (508). Dos ensayos clínicos de fase 2 controlados con placebo evaluaron una vacuna trivalente conjugada con CRM197 (serotipos Ia, Ib y III) que se administró a 590 embarazadas en Malawi y Sudáfrica (116,128). La vacuna fue bien tolerada en las madres, y en los recién nacidos de las madres vacunadas se encontraron títulos de anticuerpos IgG frente a los polisacáridos capsulares del SGB más altos que en los recién nacidos de las madres del grupo que recibió placebo, en el momento del parto. La vacuna fue

menos inmunógena en el grupo de mujeres infectadas por el VIH. Además, no se observó un efecto claro de la vacunación en cuanto a la colonización por SGB (116).

En relación con las vacunas en desarrollo frente al SGB, hasta la fecha no se han identificado problemas de seguridad en los sujetos de estudio que las han recibido. En el ensayo clínico realizado en Sudáfrica, la tasa de muerte fetal en mujeres vacunadas resultó similar a las tasas nacionales de muerte fetal, mientras que las tasas de parto pretérmino resultaron más bajas en las madres del ensayo clínico en comparación con las tasas nacionales (6-9% frente a 8-12%) (116). Asimismo, en el ensayo clínico de Malawi, el 7-23% de las mujeres notificaron eventos adversos que podrían atribuirse a la vacuna frente al SGB, pero ninguno de ellos fue considerado grave o asociado con muerte fetal (128).

Actualmente se están desarrollando vacunas basadas en los dominios N-terminales de las proteínas de superficie Rib y  $\alpha$ -C del SGB, con las que se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase 1 (NCT02459262).

#### **5.4.1.2. Virus respiratorio sincitial**

El VRS es la causa más frecuente de bronquiolitis en lactantes y niños pequeños en todo el mundo. Las estimaciones globales de la OMS muestran que, en general, el VRS representa más del 60% de las infecciones respiratorias agudas en niños (509). Cada año ocurren brotes estacionales en todo el mundo, pero el inicio, el pico y la duración de estos brotes varían de un año a otro. Globalmente, se estima que el 99% de las muertes asociadas a VRS ocurren en países de renta media y baja, con alrededor de 34 millones de casos de IAVRB en menores de 5 años anualmente. Asimismo, se calcula que el VRS sería la causa del 3-9% de todas las infecciones fatales de vías respiratorias bajas en los lactantes (242).

Casi todos los niños se han infectado al menos una vez al llegar a los 2 años de edad, pero la incidencia máxima ocurre entre los 2 y 3 meses de vida como resultado de una disminución de las concentraciones de anticuerpos maternos IgG transferidos de manera transplacentaria al feto. Además, los lactantes que se recuperan de una bronquiolitis grave por VRS son más propensos a tener enfermedades respiratorias recurrentes en años posteriores y ser diagnosticados de asma (510). El riesgo de bronquiolitis aumenta con la edad de los lactantes, con un pico alrededor de las 10-12 semanas de vida, y disminuye después de los 6 meses (511,512). Sin embargo, el riesgo de IAVRB permanece elevado hasta la edad de 5 años (513,514).

El genoma del VRS codifica 11 proteínas, incluidas tres proteínas de cubierta que se encuentran en la superficie de los viriones y de las células infectadas: proteína de fusión, proteína de unión y una pequeña proteína hidrófoba integral de membrana. La proteína de fusión desempeña un papel crucial en la penetración del virus en las células y promueve la propagación de este de célula a célula a través de la formación de sincitios. La proteína de fusión es relativamente constante entre las cepas del VRS, y por lo tanto resulta un objetivo antigénico atractivo para el desarrollo de vacunas. Actualmente no se dispone de vacunas para realizar una profilaxis activa frente al VRS. Una vacuna inactivada con formalina que fue comercializada en los Estados Unidos en la década de 1960 tuvo que ser retirada del mercado por presentar una escasa inmunogenicidad y ocasionar en los niños una predisposición a desarrollar un cuadro clínico muy grave en caso de exponerse al VRS de tipo salvaje (515).

Dos ensayos clínicos de fase 2 controlados con placebo realizados en los Estados Unidos demostraron un adecuado perfil de seguridad y de inmunogenicidad de las vacunas basadas en la proteína de fusión del VRS en mujeres sanas en edad fértil (516,517). Además, un ensayo

clínico de fase 3 (NCT02624947) está actualmente en curso y podría representar la aprobación de la primera vacuna explícitamente para uso en mujeres embarazadas con el objetivo de proteger a los recién nacidos.

Es necesario destacar que existen ciertas limitaciones en cuanto a la inmunización materna frente al VRS. Esta estrategia no podría ofrecer protección mediada por anticuerpos en lactantes mayores de 6 meses, una edad a la que algunos aún siguen siendo susceptibles a formas graves de la infección por VRS. Esta susceptibilidad restringe el potencial de la vacunación materna como única estrategia para mitigar la carga de la enfermedad por VRS en los lactantes pequeños. Por lo tanto, se necesitarían otras medidas adicionales, tales como la estrategia del nido o *cocooning*, en la que al vacunar a los contactos del lactante se obtendría una protección mayor que solo con la inmunización materna. Asimismo, también es necesario el desarrollo de una vacuna pediátrica efectiva para controlar la enfermedad causada por el VRS (61).

## 6. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 6.1. Justificación

Durante las pandemias de gripe, así como durante las temporadas gripales interpandémicas, se ha observado que las gestantes presentan un riesgo más alto de desarrollar complicaciones asociadas a esta enfermedad. En España, diversos organismos oficiales recomiendan la vacunación antigripal de las embarazadas con el objetivo de disminuir la carga de enfermedad en este grupo de riesgo. Desde el año 2004, el Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña incluyó a las embarazadas como grupo de riesgo al que se debe administrar la vacuna antigripal, recomendando su aplicación en el segundo y el tercer trimestres del embarazo (319). A partir del año 2006, esta recomendación se amplió para incluir a todas las gestantes en cualquier trimestre del embarazo (27).

A pesar de las recomendaciones de vacunación en este grupo poblacional, antes de la pandemia gripal de 2009 no se disponía de datos publicados respecto a las coberturas vacunales ni sobre la morbilidad asociada a la gripe en las gestantes en Cataluña. La doctoranda, como parte de la tesina para optar al título de Máster en Salud Pública, desarrolló un estudio en Barcelona, en un hospital de tercer nivel, con el fin de determinar la cobertura vacunal antigripal en gestantes que fueron atendidas por parto en ese centro entre diciembre de 2007 y febrero de 2008. Según los resultados del estudio, la cobertura vacunal fue del 4,1% y además se evidenció un bajo nivel de conocimiento de los ginecólogos-obstetras respecto a las recomendaciones de vacunación antigripal en las gestantes, asociado a una baja prescripción de la vacuna (329). En este estudio no fue posible determinar los factores asociados a la cobertura vacunal frente a la gripe debido al escaso número de gestantes vacunadas.

Considerando los resultados obtenidos en el estudio previamente descrito, y porque el riesgo de la gripe en las gestantes volvió a cobrar interés para la

comunidad científica después de la pandemia de gripe A (H1N1) de 2009, nuestro grupo de investigación consideró necesario llevar a cabo un estudio epidemiológico de gran magnitud que aportara información relevante en el campo de la inmunización materna, centrándose principalmente en la inmunización materna antigripal. Para lograrlo, se desarrolló el proyecto de investigación de esta tesis doctoral, en el cual se han empleado diversas fuentes de información y bases de datos de Cataluña con el fin de proporcionar una estimación precisa de las coberturas vacunales frente a la gripe en gestantes, así como los factores asociados a dichas coberturas vacunales. Además de estimar las coberturas vacunales en las gestantes, que constituye el primer objetivo de esta tesis doctoral, se planteó como segundo objetivo explorar las barreras que encontraban no solo los ginecólogos-obstetras, sino también las matronas en Cataluña, en cuanto a la vacunación frente a la gripe y la tosferina durante el embarazo, y determinar las mejores estrategias para optimizar las coberturas vacunales en las gestantes.

Finalmente, por la falta de estudios poblacionales sobre la carga que representa la gripe en las gestantes en España y en otros países de Europa, se consideró necesario estimar la morbilidad asociada a la gripe en las gestantes de Cataluña, tanto en las temporadas de gripe estacional como en las de gripe pandémica, lo que constituye el tercer objetivo de esta tesis doctoral. Debido a las diferencias en las metodologías empleadas en los escasos estudios europeos disponibles al respecto, se decidió proporcionar información tanto de la tasa de hospitalizaciones como de la tasa de visitas ambulatorias atribuibles a la gripe (que constituye un evento clínico más frecuente), en una amplia cohorte de gestantes de base poblacional de Cataluña, y compararlas con las tasas de dichos eventos en mujeres no embarazadas. Los resultados obtenidos en esta tesis añadirán información valiosa al cuerpo de la evidencia disponible hasta la fecha sobre la inmunización materna, y serán útiles para el diseño de estrategias de salud pública destinadas a mejorar la salud materno-infantil en los ámbitos local e internacional.

## **6.2. Hipótesis de trabajo**

- Las coberturas de vacunación antigripal en las gestantes de Cataluña durante las temporadas gripales comprendidas entre 2008-2009 y 2012-2013 son inferiores al 10%.
- Los ginecólogos-obstetras y las matronas responsables del control prenatal de las gestantes de Cataluña tienen un nivel bajo de conocimientos respecto a las vacunas actualmente recomendadas durante el embarazo: gripe y tosferina. Asimismo, el porcentaje de estos profesionales que recomiendan la inmunización materna es menor del 50%.
- La tasa de hospitalizaciones y de visitas ambulatorias por procesos cardiorrespiratorios en las gestantes de Cataluña durante las temporadas gripales comprendidas entre 2008-2009 y 2012-2013 es más alta que las tasas de hospitalizaciones y visitas ambulatorias por esta causa en mujeres no gestantes.

## **6.3. Objetivos generales**

- Determinar la cobertura de vacunación antigripal de las gestantes que realizan el control prenatal en los servicios de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva (ASSIR) del Institut Català de la Salut (ICS) durante las temporadas gripales comprendidas entre 2008-2009 y 2012-2013.
- Determinar el conocimiento, las actitudes y las prácticas de los ginecólogos-obstetras y las matronas de los servicios de ASSIR de Cataluña en relación a la inmunización materna.
- Estimar la morbilidad asociada a la gripe en las gestantes de Cataluña que realizaban el control prenatal en los servicios de ASSIR del ICS durante las temporadas gripales comprendidas entre 2008-2009 y 2012-2013.

#### 6.4. Objetivos específicos

- Estimar los predictores de vacunación antigripal en la cohorte de gestantes del estudio (edad, nacionalidad, tabaquismo, índice de masa corporal, comorbilidad, trimestre gestacional, paridad, número de visitas de seguimiento del embarazo, vacunación antigripal previa, nivel socioeconómico y campaña de vacunación antigripal) durante las campañas de vacunación antigripal de 2008-2009 a 2012-2013.
- Comparar diversas medidas de frecuencia para calcular la cobertura de vacunación antigripal y establecer la más precisa para estimar la tasa de vacunación en la cohorte de gestantes del estudio.
- Determinar la interacción del tiempo gestacional (trimestre del embarazo) y el tiempo calendario (día de la campaña de vacunación antigripal), y analizar el efecto de ambas variables en la estimación de las coberturas vacunales en la cohorte de gestantes del estudio.
- Comparar los predictores de vacunación, así como las estimaciones de las coberturas de vacunación antigripal, entre las campañas de vacunación de la gripe estacional y la campaña de vacunación de la gripe pandémica en la cohorte de gestantes del estudio.
- Determinar y comparar el grado de conocimiento de los ginecólogos-obstetras y las matronas de los servicios de ASSIR de Cataluña en cuanto a la vacunación antigripal y contra la tosferina durante el embarazo.
- Determinar y comparar las prácticas de los ginecólogos-obstetras y las matronas de los servicios de ASSIR de Cataluña en relación con la vacunación antigripal y contra la tosferina durante el embarazo.

- Determinar las variables asociadas (edad, sexo, práctica privada, número de visitas que realiza por semana, vacunación antigripal anual) al grado de conocimiento y las prácticas de los ginecólogos-obstetras y las matronas de los servicios de ASSIR de Cataluña respecto a la vacunación antigripal y contra la tosferina durante el embarazo.
- Determinar y comparar las barreras y los facilitadores a los que los ginecólogos-obstetras y las matronas de los servicios de ASSIR de Cataluña se enfrentan en relación a la inmunización materna.
- Determinar y comparar las estrategias que los ginecólogos-obstetras y las matronas de los servicios de ASSIR de Cataluña consideran como más importantes para incrementar las coberturas vacunales en las gestantes.
- Determinar la tasa de hospitalizaciones por enfermedad respiratoria y cardiovascular en la cohorte de gestantes durante tres periodos de estudio (periodo de no gripe, periodo de gripe no epidémica y periodo de gripe epidémica) y según el estado de gestación (no embarazo, primer trimestre, segundo trimestre y tercer trimestre).
- Determinar la tasa de visitas ambulatorias por enfermedad respiratoria y cardiovascular en la cohorte del estudio durante tres periodos (periodo de no gripe, periodo de gripe no epidémica y periodo de gripe epidémica) y según el estado de gestación (no embarazo, primer trimestre, segundo trimestre y tercer trimestre).
- Comparar la tasa de hospitalizaciones por enfermedad respiratoria y cardiovascular atribuible a la gripe según el trimestre del embarazo con la tasa de dicho evento en mujeres no gestantes durante las temporadas

gripales de 2008-2009 a 2012-2013.

- Comparar la tasa de visitas ambulatorias debidas a enfermedad respiratoria y cardiovascular atribuible a la gripe en gestantes según el trimestre del embarazo con la tasa de dicho evento en mujeres no gestantes durante las temporadas gripales de 2008-2009 a 2012-2013.
- Determinar las variables asociadas a mayor riesgo de eventos cardiopulmonares atribuibles a la gripe en la cohorte de estudio (edad, nacionalidad, tabaquismo, índice de masa corporal, trimestre gestacional, paridad, lugar de residencia, comorbilidad, estado de vacunación antigripal) durante las temporadas gripales de 2008-2009 a 2012-2013.

## **7. MÉTODO**

### **7.1. Fuentes de información**

Para el desarrollo de esta tesis doctoral, el Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) ha generado dos bases de datos de trabajo que incluyen extensa información clínica y demográfica de una cohorte de alrededor de 250.000 mujeres embarazadas de Cataluña. Para obtener dichas bases de datos, el SIDIAP ha seguido un protocolo estandarizado mediante una serie de procesos de manejo de datos, que incluyen garantizar la confidencialidad de los sujetos de estudio. Asimismo, la extracción de datos realizada ha contado con la aprobación del Comité Científico del SIDIAP y del Comité Ético de Investigación pertinente.

Las bases de datos poblacionales a partir de las cuales se han generado las bases de datos de trabajo analizadas por la doctoranda se describen a continuación.

#### **7.1.1. Base de datos generada a partir de la historia clínica informatizada eCAP (estación Clínica de Atención Primaria) de Cataluña**

En Cataluña, la atención primaria se organiza en 370 equipos de atención primaria (EAP) formados por médicos de familia, enfermeras, pediatras, matronas, ginecólogos-obstetras, asistentes sociales, odontólogos y personal de soporte. El ICS es una empresa pública que depende del gobierno de la Generalitat de Cataluña, y es el principal proveedor de servicios sanitarios de Cataluña. El ICS gestiona 287 EAP que tienen asignados 5.564.292 ciudadanos, aproximadamente el 80% de la población catalana. Los más de 10.000 profesionales de atención primaria del ICS (más de 3384 médicos de familia) usan el mismo programa de historia clínica informatizada, llamado eCAP (estación Clínica de Atención Primaria), que desde el año 2005 se utiliza de manera universal en todas las visitas, tanto de medicina como de

enfermería, que se llevan a cabo en todos los EAP del ICS. El programa eCAP guarda la información de los pacientes que introducen los profesionales de atención primaria en una base de datos. La base de datos se encuentra en un servidor Oracle® y el SIDIAP extrae los datos registrados en la eCAP utilizando el lenguaje SQL (*Structured Query Language*). El SIDIAP es una unidad funcional derivada de la experiencia y los recursos compartidos entre el Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol y el ICS. Su objetivo principal es generar un gran sistema de información con datos provenientes de la eCAP y de otras fuentes complementarias, que permita obtener información válida y viable para la investigación. El SIDIAP dispone, para cada uno de los ciudadanos asignados a los EAP del ICS, de la siguiente información individual vinculada mediante un identificador personal único y anónimo:

- Datos demográficos.
- Visitas realizadas en atención primaria.
- Problemas de salud, tanto agudos como crónicos, codificados según la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).
- Variables clínicas.
- Prescripciones.
- Inmunizaciones.
- Derivaciones.
- Información de resultados de laboratorio.
- Información de medicación dispensada en farmacia.

Asimismo, el SIDIAP permite la vinculación con otras bases de datos poblacionales de Cataluña mediante un mecanismo que garantiza la confidencialidad de los datos clínicos. En el caso de este proyecto de tesis

doctoral fue necesaria la vinculación con la base del CMBD de altas hospitalarias (CMBD-AH) de Cataluña (518,519).

### **7.1.2. Base de datos de altas hospitalarias de Cataluña**

Esta base de datos contiene información de todos los ingresos en hospitales de Cataluña. El registro del CMBD es un registro poblacional que recoge información sobre la patología atendida en los centros sanitarios de Cataluña. Se trata de un banco de datos exhaustivo y válido sobre la actividad y la morbilidad sanitarias, elaborado a partir de la información facilitada por todos los centros sanitarios. La información que proporciona el CMBD permite conocer la evolución de la patología en el tiempo, las características de la atención prestada y la distribución de la actividad en el territorio, y es útil para la planificación, la evaluación de recursos y la compra de servicios. En Cataluña, el CMBD se inició formalmente con la Orden del 23 de noviembre de 1990, que establece la obligación de todos los hospitales públicos y privados de Cataluña de elaborar un CMBD-AH con la información de la actividad de hospitalización de agudos. Las variables clínicas del CMBD-AH se codifican siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª edición, Modificación Clínica (CIE-9-MC).

Los datos que recoge el CMBD se estructuran en un grupo de variables comunes y otras específicas:

- Variables que identifican al paciente: código de identificación personal, fecha de nacimiento, sexo, lugar de residencia e historia clínica.
- Variables relacionadas con el proceso: unidad proveedora de servicios, tipo de actividad, nivel económico, circunstancia de admisión y circunstancia de alta, fecha de admisión y fecha de alta.

- Variables clínicas: diagnósticos y procedimientos codificados de acuerdo con la clasificación utilizada en cada uno de los ámbitos y de las entidades proveedoras.

Todas las especificaciones de los CMBD constan en los respectivos manuales de notificación, que contienen información sobre el envío de los datos y la descripción de todas las variables, tanto las comunes como las específicas (520).

## **7.2. Cobertura de la vacunación antigripal en las gestantes de Cataluña**

Se trata de un estudio de base poblacional de cohorte retrospectiva. La fuente de información fue el SIDIAP, como ya se ha descrito en *Fuentes de información*. Todas las mujeres con un código de «embarazo confirmado» en la historia clínica informatizada (eCAP), con al menos una visita de control prenatal y con un mínimo de 1 mes de embarazo, fueron elegibles como población de estudio. Se analizaron de manera separada las campañas de vacunación de la gripe estacional y de la gripe pandémica entre los años 2008-2009 y 2012-2013.

La cobertura de vacunación antigripal se calculó utilizando tres tipos de estimaciones:

- Estimación por el método «clásico»: el numerador estaba constituido por el número de mujeres vacunadas en la campaña de vacunación antigripal, y el denominador por el número total de mujeres que estuvieron embarazadas en dicho periodo. Según esta estimación, una mujer que estuvo embarazada 1 día durante la campaña de vacunación antigripal tendría el mismo peso que otra que estuvo embarazada durante toda la campaña de vacunación. Asimismo, una mujer que se quedó embarazada posteriormente al inicio de la campaña de

vacunación antigripal y fue vacunada antes de estar embarazada, pero dentro de la campaña, podría estar incluida en el numerador.

- Densidad de incidencia de la cobertura de vacunación: el numerador estaba constituido por el número de vacunas administradas en una campaña de vacunación antigripal determinada, y el denominador por la suma de los «periodos de riesgo» con los que contribuyó cada gestante en dicha campaña vacunal. Este «periodo de riesgo» sería el número de días que cada mujer incluida en la cohorte de estudio estuvo embarazada durante una determinada campaña de vacunación.
- Cobertura de la cohorte de estudio: el numerador estaba constituido por el número de mujeres embarazadas vacunadas en la campaña de vacunación antigripal, y el denominador por el número total de mujeres embarazadas que no estaban vacunadas al empezar la campaña.

Para determinar los predictores de vacunación más relevantes se realizó un análisis de supervivencia utilizando un modelo de regresión de Cox. En el análisis de supervivencia, el evento (vacunación) debía ocurrir después del inicio del periodo de seguimiento (primer día de la campaña de vacunación). El tiempo de seguimiento duraba hasta que la mujer fuera vacunada, finalizara el embarazo o se acabara la campaña de vacunación, lo que ocurriera primero. Como el tiempo de supervivencia se iniciaba el primer día de la campaña de vacunación antigripal (tiempo calendario), todos los embarazos que empezaron antes del inicio de la campaña vacunal tuvieron una entrada retardada. El modelo de regresión de Cox para datos truncados a la izquierda permite acomodar estas características particulares del análisis. Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado o que se consideraron predictores importantes fueron incluidas en el modelo

multivariado. La variable «trimestre gestacional» fue considerada una variable dependiente del tiempo, y para incluirla en el modelo final se introdujeron términos de interacción con el tiempo calendario (día de la campaña de vacunación antigripal). Dicho tiempo calendario se transformó tanto con la función log como utilizando *B-splines* (grados 2, 3 y 4), con el objetivo de determinar si interacciones más flexibles con el tiempo podrían mejorar el ajuste del modelo. Para seleccionar el modelo final se utilizó el criterio de información de Akaike. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico R versión 3.2.3 (521).

El Comité de Ética del Hospital Universitari Vall d'Hebron aprobó el protocolo del estudio, y como los datos de los sujetos de estudio fueron anonimizados, el Comité concedió una exención de consentimiento informado.

### **7.3. Conocimientos, actitudes y prácticas respecto a la inmunización materna en los trabajadores de atención materna de Cataluña**

En relación con este segundo objetivo, en primer lugar se elaboró una revisión de tipo narrativo. Para elaborarla se consultaron las bases de datos MEDLINE/PubMed, Scopus y Google Scholar con una estrategia de búsqueda diseñada para obtener resultados relacionados con las barreras y los facilitadores en relación con la inmunización materna en trabajadores de atención materna. Se utilizaron descriptores MeSH (*Medical Subject Headings*), que contienen los términos utilizados en la base de datos. Para la redacción final de esta revisión narrativa se seleccionaron 83 documentos que abordaban en sus contenidos el tema de la vacunación en gestantes desde el punto de vista de los trabajadores sanitarios responsables del cuidado prenatal de las embarazadas.

En segundo lugar, respecto al siguiente objetivo de la tesis, se desarrolló un estudio transversal mediante encuesta en línea a los profesionales de atención

materna (ginecólogos-obstetras y matronas) de las unidades de ASSIR de los centros de atención primaria de Cataluña.

La encuesta se envió a todos los responsables de las unidades de ASSIR de Cataluña, a quienes se solicitó que la enviaran mediante un enlace electrónico a todos los trabajadores de atención materna de su respectiva unidad de ASSIR. Además, se les solicitó enviar tres recordatorios a sus trabajadores para garantizar la mayor tasa de respuesta al cuestionario. La encuesta estuvo disponible durante 2 meses (junio y julio de 2014). No se ofrecieron incentivos a los participantes y la participación fue voluntaria.

El equipo de estudio desarrolló un cuestionario anónimo y estructurado disponible en línea en la plataforma de Google. El cuestionario fue adaptado de un estudio realizado previamente por la doctoranda (329). Antes de enviar la versión final del cuestionario se realizó una prueba piloto en una muestra de conveniencia para garantizar su claridad y facilidad de administración. El cuestionario final constaba de 14 preguntas que se respondían en aproximadamente 10-15 minutos. La primera parte del cuestionario incluía una carta de presentación que explicaba los objetivos de estudio. La segunda parte del cuestionario contenía las preguntas referentes a la información sociodemográfica de los participantes: sexo, edad, unidad de ASSIR, categoría profesional (ginecólogos-obstetra, matrona), número de visitas prenatales por semana ( $\leq 15$ , 16-35,  $> 35$  visitas) y si el profesional realizaba práctica privada. La última parte del cuestionario incluía preguntas sobre el estado vacunal contra la gripe del propio trabajador sanitario, el conocimiento de las recomendaciones actualmente vigentes de inmunización contra la gripe y la tosferina durante el embarazo, así como si el profesional encuestado prescribía dichas vacunas a sus pacientes. Además, en el caso de que no recomendaran la vacunación a sus pacientes, se les interrogó respecto a los motivos para no recomendarla, y finalmente cuáles eran las estrategias que consideraban importantes para incrementar las coberturas de vacunación en las gestantes.

En relación con el análisis de los datos, en primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas mediante el cálculo de las frecuencias y los porcentajes. La cobertura vacunal reportada por los profesionales de atención materna se estimó como el porcentaje de vacunados respecto al total de personas encuestadas, con el correspondiente IC95%. Los resultados del cuestionario se estimaron utilizando como denominador el número total de sujetos encuestados que respondieron a cada pregunta. Para comparar las variables categóricas del estudio según la categoría profesional se utilizaron la prueba de ji al cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher, según correspondiera. Para estimar la asociación entre el conocimiento y las prácticas reportadas con respecto a la vacunación frente a la gripe y la tosferina en embarazadas se utilizó la prueba de ji al cuadrado de Pearson, y se estimó la correlación utilizando la prueba V de Cramer.

Para determinar los factores asociados con la prescripción de la vacuna antigripal y con la prescripción de la vacuna contra la tosferina se realizó un análisis de regresión logística binaria. Se verificaron la colinealidad y las interacciones de las variables incluidas en el modelo de regresión, y se estimaron las *odds ratios* correspondientes utilizando un alfa de 0,05. Se consideró como significación estadística  $p < 0,05$ . Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete R versión 3.2.3 (521).

El Comité de Ética del Hospital Universitari Vall d'Hebron aprobó el protocolo del estudio. Los participantes fueron informados de que la respuesta al cuestionario en línea llevaba implícito el consentimiento informado de participación en el estudio.

#### **7.4. Morbilidad asociada a la gripe en gestantes de Cataluña**

Se desarrolló un estudio de base poblacional de cohorte retrospectiva. La fuente de información fue el SIDIAP, como se ha descrito en *Fuentes de información*. Todas las mujeres con un código de «embarazo confirmado» en la eCAP y con

al menos una visita prenatal fueron elegibles como población de estudio. La cohorte de estudio estuvo formada por las embarazadas con fecha de última menstruación desde el 31 de marzo de 2008 al 31 de marzo de 2013. El SIDIAP vinculó los datos de atención primaria de la cohorte de estudio con los datos provenientes del CMBD-AH de Cataluña para obtener información sobre el registro de hospitalizaciones de todas las embarazadas.

Para cada gestante de la cohorte de estudio se analizaron dos tipos de eventos clínicos: visitas ambulatorias y hospitalizaciones. Se utilizaron los códigos CIE-9 y CIE-10 para obtener las hospitalizaciones y las visitas ambulatorias debidas a enfermedades respiratorias y cardiovasculares atribuibles a la gripe, respectivamente. En la estimación de las hospitalizaciones por enfermedad cardiopulmonar se excluyeron aquellos eventos que coincidieran con el parto.

Con los datos de vigilancia epidemiológica de la gripe de la Red de Vigilancia Centinela de Cataluña (PIDIRAC, Plan de Información de las Infecciones Respiratorias Agudas en Cataluña) se establecieron las temporadas de gripe de 2008-2009 a 2012-2013. Cada temporada de gripe se definió según las fechas del primer y del último aislamiento de virus de la gripe en Cataluña, y se dividió en dos periodos de estudio: periodo epidémico y periodo no epidémico. El periodo epidémico se definió como aquel con los casos de síndrome gripal (ILI) por encima del umbral epidémico para dicha temporada. El periodo no epidémico se definió como el comprendido entre el inicio de la temporada de gripe y el inicio del periodo epidémico, y como el periodo entre el final del periodo epidémico y el final de la temporada de gripe. Finalmente, el periodo de no gripe se definió como el comprendido entre el final de cada temporada de gripe y el comienzo de la temporada de gripe consecutiva.

Se estimó el número de eventos clínicos (visitas ambulatorias y hospitalizaciones) que ocurrieron durante cada uno de los tres periodos de estudio descritos (periodo de gripe epidémica, periodo de gripe no epidémica y periodo de no gripe) y según el estado gestacional (no embarazo, primer

trimestre, segundo trimestre o tercer trimestre). Para estimar las tasas de eventos en cada uno de los tres periodos de estudio, se dividió el número de eventos ocurridos por los meses-mujer comprendidos en cada periodo. Para estimar la tasa de eventos según el trimestre de la gestación en cada uno de los tres periodos de estudio, se dividió el número de eventos en cada trimestre/periodo de estudio por el tiempo que cada mujer pasó en cada trimestre/periodo de estudio. Para comparar las tasas de eventos entre embarazadas y no embarazadas, se estimaron las tasas de eventos clínicos ocurridos un año previo al embarazo para la misma cohorte de estudio. Para comparar las tasas de eventos según los periodos de estudio, el estado gestacional y la presencia de comorbilidad (embarazadas sanas *versus* embarazadas con comorbilidad), se calculó la razón de tasas de incidencia (RTI). Finalmente, para determinar las variables asociadas a una mayor tasa de eventos clínicos se utilizaron modelos de regresión multivariantes de cuasi-Poisson con el evento clínico como variable resultado y el periodo de estudio como variable independiente de interés, y se calculó la razón de tasa de incidencias ajustada con el respectivo IC95%. Las variables que resultaron estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ) en el análisis univariante o que se consideraba que eran factores de confusión importantes se incluyeron en el modelo final. De manera similar, se utilizaron modelos de cuasi-Poisson restringidos al periodo de gripe epidémica con el evento clínico como variable resultado y el estado de embarazo (no embarazada, primero, segundo o tercer trimestre) como variable independiente de interés. Dado que los eventos clínicos en las mujeres con más de un embarazo durante el periodo de estudio no eran eventos independientes entre sí, y por tal motivo una mujer podría ser contada más de una vez en la cohorte de estudio, se utilizaron ecuaciones de estimación generalizada (*generalized estimated equations*) para obtener errores estándar no sesgados y sus respectivos IC95%.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete R versión 3.2.3 (521).

## 8. RESULTADOS

### Artículo 1

**Vilca LM**, Verma A, Buckeridge D, Campins. A population-based analysis of predictors of influenza vaccination uptake in pregnant women: the effect of gestational and calendar time. *Prev Med.* 2017;99:111-7.

El primer artículo corresponde al primer objetivo de esta tesis doctoral por compendio de publicaciones: determinar la cobertura de vacunación antigripal de las gestantes que realizan el control prenatal en los servicios de ASSIR del ICS durante las temporadas gripales de 2008-2009 a 2012-2013. Los resultados principales se describen a continuación.

#### • **Descripción de la cohorte de estudio**

Durante las cinco campañas de vacunación de gripe estacional y la campaña de vacunación de gripe pandémica incluidas en este estudio, el número total de embarazos analizados ascendió a 247.316. El número de embarazos incluidos en cada una de las campañas de gripe estacional entre 2008-2009 y 2012-2013 fue de 51.708, 51.077, 50.953, 48.620 y 44.958, respectivamente. El número de embarazos incluidos en la campaña de vacunación de gripe pandémica de 2009 fue de 45.259. Los detalles de las variables clínicas y demográficas de la cohorte de estudio se encuentran en la tabla 1 del artículo 1.

#### • **Coberturas de vacunación en la cohorte de estudio**

Las coberturas de vacunación antigripal en la cohorte de gestantes del estudio durante las temporadas de gripe estacional entre 2008-2009 y 2012-2013, según las estimaciones utilizando el «método clásico», fueron del 3,7%, 5,2%,

4,8%, 5,6% y 4,6%, respectivamente. La cobertura vacunal en la temporada de gripe pandémica de 2009 fue del 8,3%. Las tasa de incidencia de vacunación durante las temporadas de gripe estacional de 2008-2009 a 2012-2013 fueron de 0,9, 1,4, 1,3, 1,5 y 1,3 por 100 mujeres-mes, respectivamente. En la temporada de gripe pandémica 2009 ascendió a 3,8 por 100 mujeres-mes.

En la figura 1 del artículo 1 se muestra el análisis en detalle de la dinámica de la vacunación según la edad gestacional y el mes de la campaña de vacunación antigripal. Según este análisis se evidencia que la mayor frecuencia de vacunación se produce durante el segundo trimestre gestacional y durante el mes de octubre en las campañas de gripe estacionales. Asimismo, en la figura 2 del artículo se muestra que el menor número de dosis se administró durante el primer trimestre del embarazo, especialmente en aquellas gestantes que no habían sido vacunadas frente a la gripe en la temporada previa.

- **Predictores de vacunación antigripal en las gestantes**

Los factores asociados a la vacunación antigripal en la cohorte de gestantes del estudio, tanto para las temporadas de gripe estacional como para la temporada de gripe pandémica, se muestran en la tabla 2 del artículo 1. El principal predictor de vacunación antigripal en ambos tipos de campañas resultó ser la vacunación antigripal en una temporada previa (*hazard ratio* [HR] = 10 al inicio de la campaña de vacunación de gripe estacional y HR = 8,6 al inicio de la campaña de vacunación de gripe pandémica), sobre todo durante las primeras semanas de las campañas de vacunación. Asimismo, las mujeres durante el segundo y tercer trimestres de gestación mostraron mayor probabilidad de ser vacunadas (HR = 2,8 y 2,3, respectivamente), en comparación con las gestantes de primer trimestre, sobre todo durante el primer mes de las campañas vacunales de gripe estacional.

En el caso de la campaña de vacunación frente a la gripe pandémica, las mujeres en el segundo y el tercer trimestres de gestación mostraron mayor probabilidad de ser vacunadas a partir del 30 de noviembre de 2009 (HR = 2,5 y 2,3, respectivamente), en comparación con las gestantes de primer trimestre. Las HR estimadas para las variables predictoras, vacunación antigripal previa y trimestre del embarazo, según cada día de las campañas de vacunación frente a la gripe estacional y la campaña de la gripe pandémica, se muestran en la figura 3 del artículo 1.

- **Conclusiones**

Las coberturas de vacunación antigripal en las gestantes son muy bajas y se encuentran por debajo de las descritas para otros grupos de riesgo en Cataluña. Las gestantes vacunadas previamente frente a la gripe y aquellas que se encontraban en el segundo o tercer trimestre del embarazo presentaron mayor probabilidad de recibir la vacuna antigripal, sobre todo durante el primer mes de las campañas de vacunación. Sin embargo, la probabilidad de vacunación en dichas gestantes disminuyó progresivamente según transcurrían los meses de las campañas vacunales.



# A population-based analysis of predictors of influenza vaccination uptake in pregnant women: The effect of gestational and calendar time



Luz Maria Vilca<sup>a,b</sup>, Aman Verma<sup>b</sup>, David Buckeridge<sup>b,\*</sup>, Magda Campins<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spain

<sup>b</sup> Clinical & Health Informatics Research Group, Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, 1140 Pine Avenue, Montreal, Quebec H3A 1A1, Canada

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 16 October 2016

Received in revised form 17 January 2017

Accepted 13 February 2017

Available online 16 February 2017

### Keywords:

Influenza

Pregnancy

Mass vaccination

Gestational age

Cox model

## ABSTRACT

Pregnant women are vaccinated against influenza less frequently than other high-risk groups. To design effective vaccination strategies, we must understand how decisions regarding vaccination may vary by trimester and over vaccination campaigns. We used a Cox model indexed by calendar time to estimate the effect of gestational trimester and other factors on vaccination uptake in a large cohort of pregnant women in Catalonia (Spain) during 2008–09 to 2012–13 influenza vaccination campaigns. We analyzed 247,316 pregnancies. Vaccination coverage was 3.7%, 5.2%, 4.8%, 5.6% and 4.6% from 2008–09 to 2012–13 seasonal vaccination campaigns and 8.3% for the 2009 pandemic vaccination campaign. Pregnant women previously vaccinated had higher uptake than women not previously vaccinated and the hazard ratios (HRs) comparing these 2 groups decreased from 10, the first day of seasonal campaigns, to 1.3 the last day. During the pandemic campaign, HRs decreased over the course of the campaign from 8.6 to 1.9. Women in second and third trimester had higher uptake than women in first trimester, with HR = 2.8 and 2.3, respectively, at the start of seasonal campaigns. Influenza vaccination coverage among this cohort of pregnant women was alarmingly low. Our analysis reveals that gestational and calendar time have distinct and interacting effects on vaccination uptake; women in their second trimester and third trimester and previously vaccinated were more prone to be vaccinated, but this effect wanes as the influenza season progresses.

© 2017 Published by Elsevier Inc.

## 1. Background

Since the 1918–1919 influenza pandemic, several studies have reported that pregnant women are at significant risk for influenza-related mortality and morbidity not only during pandemics but also during inter-pandemic periods (Harris, 1919; Callaghan et al., 2010). Also, the rates of influenza-related hospitalizations are higher during second and third trimester of pregnancy compared to first trimester, and even higher for women suffering comorbidities (Callaghan et al., 2010; Dodds et al., 2007; Neuzil et al., 1998; Hewagama et al., 2010). Influenza vaccination is the best strategy to protect both mothers and their infants during their first 6 months of life, as newborns cannot be immunized during this time (Zaman et al., 2008). Moreover, available data have indicated that influenza vaccination during pregnancy is safe for both mother and fetus (Tamma et al., 2009; Kharbanda et al., 2012). Despite compelling evidence supporting influenza vaccination,

health care providers (HCPs) fail to recommend it and uptake is suboptimal worldwide (Yuen and Tarrant, 2014). Since 1998, the Advisory Committee on Immunization Practices and the American College of Obstetrics and Gynecology have recommended influenza vaccination for pregnant women (Swamy and Phillips, 2015). However, in Europe, only 10 out of 27 EU member States, including Spain, recommended vaccination for pregnant women during the 2008–09 influenza season (Mereckiene et al., 2010) and according to Vaccine European New Integrated Collaboration Efforts survey, this number increased from 16 in 2009–10 to 22 in 2010–11 (Mereckiene et al., 2014). Even though there was a significant shift in vaccination policies in recent years, European reports have shown that vaccination uptake in pregnant women still lags well behind other high-risk groups, like elderly people or people with comorbidities (Mereckiene et al., 2014). To improve vaccination coverage among pregnant women, it is important to understand the dynamics of vaccination in this high-risk group. Unlike in other sub-populations, the analysis of predictors of vaccination is complicated by the temporary nature of pregnancy and the interaction between calendar and gestational time, that is, the timing of vaccine administration with respect to gestational age. Most studies estimate vaccine coverage using surveys administered after delivery or in the last trimester of pregnancy, and coverage is calculated as the proportion of women vaccinated. This approach can miss vaccinations delivered in earlier

*Abbreviations:* HCP, health care provider; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; MCP, maternal care provider; Information System for the Development of Research in Primary Care, SIDIAP.

\* Corresponding author at: Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, 1140 Pine Avenue, Montreal, Quebec H3A 1A1, Canada.

E-mail address: [davidbuckeridge@mcgill.ca](mailto:davidbuckeridge@mcgill.ca) (D. Buckeridge).

trimesters and it does not account for the longitudinal and time-varying nature of gestational age and potential interactions with the timing of vaccination. Both phenomena of interest must be examined together to identify specific periods during pregnancy or vaccination campaigns with lower uptake. In this study, we sought to estimate influenza vaccination uptake using different measures of disease frequency, and to analyze the time-varying effects of gestational age and other predictors on vaccination uptake, using a large database of electronic health records of pregnant women in Catalonia, Spain.

## 2. Methods

### 2.1. Study population and data sources

Pregnancy status and vaccination details were collected for each woman included in this study from the primary care electronic health record system of the Catalan Institute of Health. The Catalan Institute of Health manages 274 (80%) of all Catalan primary care practices; consequently, pregnant women attending these practices represent the largest cohort of pregnant women of this region. A pregnant woman with a “pregnancy confirmed” code in the electronic health record system, with at least one antenatal visit and with a minimum of one month of pregnancy was eligible for the study population. The Information System for the Development of Research in Primary Care (Catalan acronym SIDIAP) provided the anonymized database for this study (Bolibar et al., 2012). The Ethics Committee of Vall d’Hebron Hospital approved the study protocol, and since patient data were anonymized, no informed consent was required.

### 2.2. Measures

We defined the start of pregnancy as the reported date of the last menstrual period, and since delivery date was not always captured for women who gave birth in private clinics, we defined 40 weeks after pregnancy start as the “maximum” pregnancy end date. Individual women were counted more than once if they were pregnant in multiple influenza vaccination campaigns, because influenza vaccine should be administered during each influenza season. Thus, the unit of analysis was the pregnancy and for the final study population we selected all pregnancies that overlapped with any seasonal influenza vaccination campaign from 2008–09 to 2012–13 or with the 2009 pandemic influenza vaccination campaign.

We separately analyzed the pandemic and seasonal influenza vaccination campaigns: the seasonal campaigns began on October 1st, 2008 to 2012 and ended on January 31st, 2009 to 2013, while the pandemic campaign began on November 16th, 2009 (when the pandemic vaccine was available in Catalonia) and ended on January 31st, 2010.

We collected the dates of vaccinations during seasonal and pandemic influenza vaccination campaigns from the electronic health records. If a woman had more than one record per campaign, the first one was considered the true vaccination date. We separated the data into pandemic and seasonal cohorts. We report vaccination uptake for both cohorts in three ways:

- Vaccination coverage:** The proportion of women vaccinated among those who were ever pregnant within a vaccination campaign. A woman, who was only pregnant for a single day, would be included in the denominator with equal weight as one who was pregnant for the entire campaign. A woman vaccinated before pregnancy (but during the campaign) would be included in the numerator.
- Vaccination incidence rate (or incidence density):** The number of vaccinations during a given influenza vaccination campaign divided by the total person-time contributed by each pregnant woman followed through the vaccination campaign.
- Cohort coverage:** This measure estimates the proportion of women vaccinated during their pregnancy among those who were

unvaccinated at the start of their pregnancy according to each predictor of vaccination. In our survival analysis the event (vaccination) must occur after the start of follow-up (first day of a vaccination campaign). Follow-up time continued until the woman was vaccinated, was no longer pregnant, or the influenza vaccination campaign ended, whichever came earliest. This estimate excluded women vaccinated before pregnancy or after they gave birth.

The following variables were considered potential predictors of influenza vaccination uptake: maternal age (<25, 25–34 and ≥35 years), country of origin (Spanish or immigrant), parity (primiparous/multiparous), number of pre-natal visits (≤5, 6–10, ≥11), high-risk status (yes/no), record of previous seasonal influenza vaccination (yes/no), smoking status (non-smoker, former smoker, smoker), pre-pregnancy body mass index (<30, ≥30 kg/m<sup>2</sup>) and socioeconomic status (residential urbanness: urban least deprived, urban most deprived, and rural). Using the International Classification of Diseases codes, 10th revision, a pregnant woman was categorized as high-risk status if she had an underlying medical condition that would have made her eligible for the influenza vaccine irrespective of her pregnancy status (Supplemental Table 1). Women from urban areas were classified into 2 levels according to the MEDEA index. This index has only been validated for urban populations and is based on socioeconomic indicators in the Spanish census. It has 4 quartiles, being quartile 1 the least deprived and quartile 4 the most deprived (Domínguez-Berjón et al., 2008). Finally, we included gestational trimester (first, 0 to 13 weeks; second, 14 to 27 weeks and third, 28 to 40 weeks) as a time-dependent variable in the analysis, using two indicator variables representing second and third trimester compared to first. For the seasonal campaigns, the year of the campaign was also included as an indicator variable, and if potential predictors had missing data we created an “unknown” category (additional information is provided in Supplemental Appendix 1).

### 2.3. Statistical analysis

To determine the most relevant predictors of vaccination uptake, we fitted a Cox regression model to our data. Survival time began on the first day of the vaccination campaign; pregnancies beginning before the start of the campaign had a “delayed” (left-truncated) entry into the cohort. If a woman had more than one pregnancy in a single vaccination campaign, we included only the first pregnancy for the analysis, but if a single pregnancy overlapped two consecutive campaigns, this woman could contribute survival time to both campaigns. We developed two models: one that pooled together all five seasonal campaigns, and another for the pandemic campaign. Variables that were statistically significant in the univariate analysis or were thought to be important predictors were considered for inclusion in the multivariate model. We examined the proportionality assumption using the Schoenfeld test and log-minus-log plots. When non-proportionality was identified, we introduced interaction terms between the predictor of interest and calendar time, transforming calendar time with the log function and separately with B-splines (degree 2, 3 and 4) to determine whether more flexible interactions with time could improve the model fit. As we added parameters, we used the minimum Akaike Information Criterion to select the final model. All statistical analyses were conducted using R version 3.2.3 (R Core Team, 2015).

## 3. Results

From the 2008–09 to 2012–13 seasonal influenza vaccination campaigns, there were 51,708; 51,077; 50,953; 48,620 and 44,958 eligible pregnancies, respectively. For the pandemic vaccination campaign 45,259 pregnancies were included. The demographic and clinical characteristics of women in both cohorts are shown in Table 1. During seasonal campaigns, vaccination coverage was 3.7%, 5.2%, 4.8%, 5.6% and

**Table 1**

Pregnant women demographic and clinical characteristics during seasonal and pandemic influenza vaccination campaigns from 2008–09 to 2012–13 in Catalonia, Spain.

Demographic and clinical characteristics	Seasonal influenza vaccination campaigns <sup>a</sup> (2008–09 to 2012–13)	Pandemic influenza vaccination campaign <sup>b</sup> (2009)
	No. (%) or mean ± SD	No. (%) or mean ± SD
Maternal age (years)	30 ± 5.6	29.8 ± 5.6
Age group (years)		
<25	35,576 (17.6)	8237 (18.2)
25–34	122,720 (60.9)	27,683 (61.2)
≥35	43,353 (21.5)	9339 (20.6)
Nationality		
Spanish	83,420 (41.4)	18,172 (40.2)
Immigrant	69,715 (34.6)	16,062 (35.5)
Unknown	48,514 (24.1)	11,025 (24.4)
Prior vaccination		
No	198,114 (98.2)	44,341 (98.0)
Yes	3535 (1.8)	918 (2.0)
High-risk status		
No	176,174 (87.4)	39,910 (88.2)
Yes	25,475 (12.6)	5349 (11.8)
Prenatal visits		
1–5	69,942 (32.2)	13,652 (30.2)
6–10	84,039 (41.7)	19,537 (43.2)
≥11	52,668 (26.1)	12,070 (26.7)
Parity		
Primiparous	158,298 (78.5)	35,064 (77.5)
Multiparous	43,245 (21.4)	10,173 (22.5)
Unknown	106 (0.1)	22 (0)
Socioeconomic status		
Urban area (Q1–Q2)	84,430 (41.9)	19,104 (42.2)
Urban area (Q3–Q4)	55,900 (27.7)	12,202 (27.0)
Rural area	45,768 (22.7)	10,520 (23.2)
Unknown	15,551 (7.7)	3433 (7.6)
Smoking status		
Non-smoker	57,464 (28.5)	12,115 (26.8)
Smoker	38,233 (19.0)	8260 (18.3)
Ex-smoker	10,230 (5.1)	2127 (4.7)
Unknown	95,722 (47.5)	22,757 (50.3)
Pre-pregnancy BMI		
<30	77,543 (38.5)	17,541 (38.8)
≥30	13,579 (6.7)	3356 (7.4)
Unknown	110,527 (54.8)	24,362 (53.8)

Abbreviations: SD, standard deviation; Q, MEDEA index quartile; BMI, body mass index. Note: Number of pregnancies studied from 2008–09 to 2012–13 was 51,708, 51,077, 50,953, 48,620 and 44,958. The number of live births in Catalonia from 2008 to 2012 was 89,024, 84,849, 84,015, 80,861 and 77,438. (<http://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=287&lang=es>).

<sup>a</sup> Number of women studied among 5 seasonal influenza vaccination campaigns was 201,649.

<sup>b</sup> Number of women/pregnancies included in the pandemic vaccination campaign was 45,259.

4.6% from 2008–09 to 2012–13, respectively. During the pandemic campaign, coverage reached 8.3%. The incidence vaccination rates for seasonal campaigns were 0.9, 1.4, 1.3, 1.5 and 1.3 per 100 women-months, and for the pandemic campaign it was 3.8 per 100 women-months. The highest number of vaccines was administered during the second gestational trimester during both campaigns and in October for seasonal campaigns (Fig. 1). Additionally, during seasonal campaigns, the lowest number of vaccines was administered during the first gestational weeks, especially among pregnant women that had not been vaccinated against influenza in the previous campaign (Fig. 2). The vaccination incidence rates indicated a decreasing pattern from October to January during seasonal campaigns. For instance, during the 2009–10 seasonal campaign, the rate was 3.1 per 100 women-months in October, 1.5 in November, 0.4 in December, and 0.1 in January. During the 2009 pandemic campaign, the rate was 1.6 per 100 women-months in November, 3.1 in December, and 0.4 in January.

Among seasonal campaigns and using the cohort approach, women with a record of prior influenza vaccination reached a vaccination uptake of 27.2%. Among all women previously vaccinated 40.4% of them

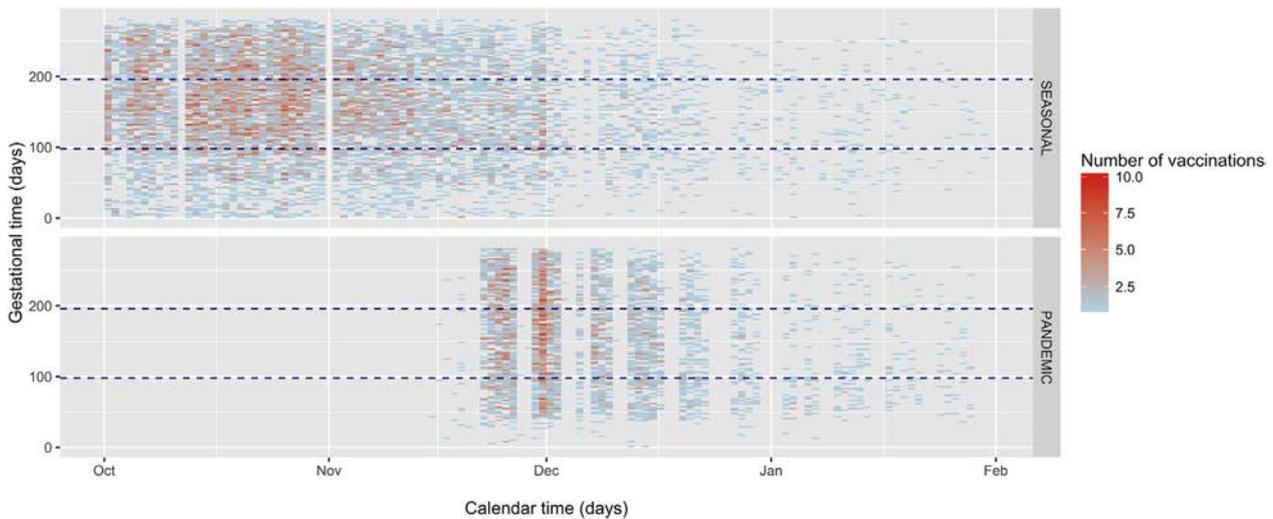
also had a chronic condition compared to 12.1% among women not previously vaccinated. Coverage by other predictors of vaccination and crude and adjusted hazard ratios (HR) are shown in Table 2. For seasonal campaigns, univariate analysis revealed that women in their second and third trimesters had 2.70 (95% confidence interval (CI): 2.56, 2.84) and 1.94 (95% CI: 1.83, 2.05) times the hazard of vaccination than women in first trimester. For the pandemic campaign, the HRs were 1.65 (2nd trimester, 95% CI: 1.55, 1.77) and 1.12 (3rd trimester, 95% CI: 1.05, 1.2), respectively. We identified non-proportionality in the effect of gestational trimester and prior vaccination on risk of vaccination over calendar time. Accordingly, we included an interaction term between both covariates and B-splines of degree 3, which resulted in the best fit for the final models. Fig. 3 shows the variation in HRs over calendar time for gestational trimester and prior influenza vaccination. During the seasonal campaigns, by October 1st, women previously vaccinated were 10 times more likely of being vaccinated than those not previously vaccinated, but by the end of November, the HR dropped to about 7.3 and it finally was 1.3 at the end of the campaign. During the pandemic campaign, those women had a HR of 8.6 on November 16th, but by the end of December it was only 1.8.

#### 4. Discussion

In this study, we estimated the influenza vaccination uptake and predictors of vaccination among pregnant women, taking into account the interaction between gestational time and calendar time. Using data from 247,316 pregnancies under prenatal care at Catalan primary care practices, we found that vaccination coverage of pregnant women was very low: around 5% during seasonal campaigns and 8.3% during the pandemic campaign. Examining the predictors of vaccination, we found significant interactions between calendar and gestational time; women in their second and third trimester were more likely to be vaccinated than those in their first trimester, and this effect was even greater early in the vaccination campaign. Additionally, being previously vaccinated was very strongly associated with vaccination, and this effect was much stronger early in the first months of vaccination campaigns.

Assessing vaccination uptake among pregnant women is complex because these women account for only 1% of the population (Jamieson et al., 2009) and it can be challenging to assess simultaneously gestational age and timing of vaccination. Previous studies based on surveys have estimated vaccination coverage as the proportion of vaccinated among women who completed a questionnaire and self-reported vaccination status was not usually confirmed using official registries (Mereckiene et al., 2014; Fabiani et al., 2015; Pérez-Rubio et al., 2010; Blanchard-Rohner et al., 2012; van Lier et al., 2012). Since our cohort of pregnant women constituted a dynamic and open cohort in which women could join and leave at different time points (Vandenbroucke and Pearce, 2012), we also estimated vaccination uptake using incidence vaccination rates. This approach provides more precise estimates and reveals a slightly higher uptake compared to the approach of calculating vaccination coverage as a simple proportion, with rates ranged from 0.9 to 1.5 per 100 women-months for seasonal campaigns and 3.8 per 100 women-months for the pandemic campaign. Additionally, the incidence rates by month revealed that the highest uptake was in October (seasonal campaigns) and November (pandemic campaign), showing a more intense vaccination activity during these months.

As it has recently been suggested (Hutcheon and Savitz, 2016), we refined the temporal considerations regarding both influenza vaccination and pregnancy to estimate, with as much precision as possible, the association between vaccinations factors and influenza vaccination uptake. We used calendar time as the follow-up time in our Cox models and included flexible interactions between covariates and time using B-splines. Our analysis of the impact of gestational age on vaccination uptake indicated that pregnant women were more likely to be vaccinated during the second or third trimester rather than during the first trimester. As the first trimester is critical for fetal formation and the mother is

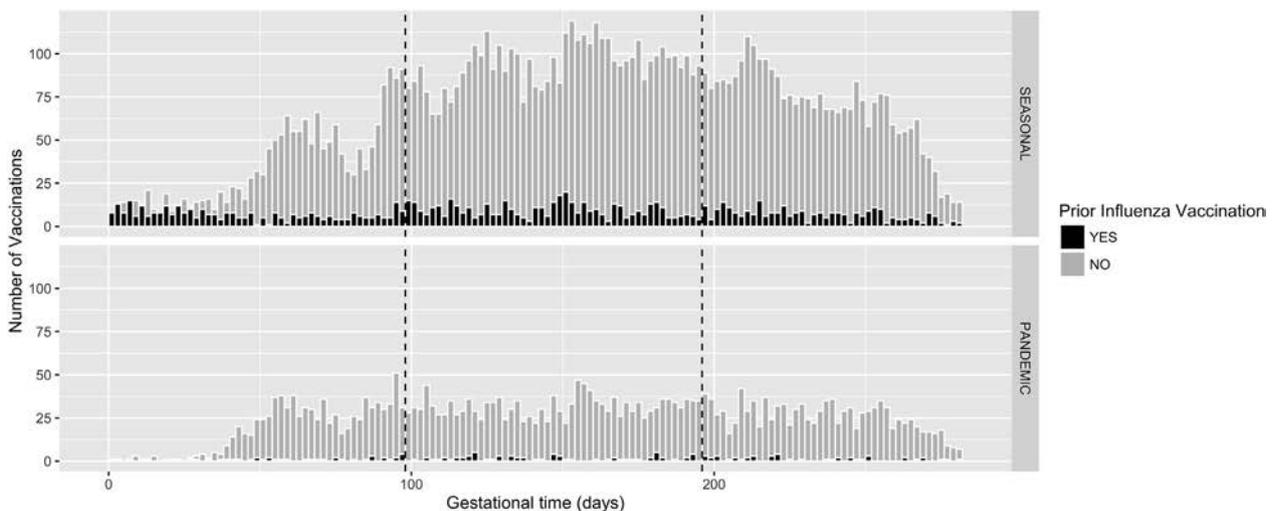


**Fig. 1.** Heat map of number of vaccinations by gestational time and calendar time among pregnant women in Catalonia, Spain (2008–09 to 2012–13 influenza seasons). Horizontal dashed lines separate gestational time into gestational trimesters. The highest number of vaccines was administered during the second trimester and in the month of October during seasonal campaigns. Gaps in vaccination were observed around holidays and weekends of both campaigns (this is not observed during all weekends of seasonal campaigns because the 5 influenza seasons were pooled together for the analysis).

still learning about her new pregnancy status, the safety concerns and fear about potential threats for the fetus could become an important barrier for vaccination (Yuen and Tarrant, 2014). Our findings are in agreement with the low uptakes during first trimester reported by Sammon et al. (2013) who analyzed vaccination uptake using gestational age as the follow-up time in their models. Using our analysis approach, we found women in later trimesters were not only more likely to be vaccinated but also even more during the first weeks of the vaccination campaigns. Our results also showed that a previously vaccinated woman was not only more likely to be vaccinated, but this effect was even stronger in the first weeks of the campaign. These findings highlight the fact that there may be time frames not only during pregnancy but also during a vaccination campaign when promoting influenza vaccination may have a more pronounced effect. Accordingly, public health authorities should consider monitoring influenza vaccination campaigns to ensure an effective and continuous vaccine recommendation to pregnant women in all gestational trimesters and from the beginning until the end of every influenza season.

Clearly, the vaccination uptake of pregnant women in Catalonia is much lower than European objective of  $\geq 75\%$  coverage (European

Centre for Disease Prevention and Control, 2014). Our estimates are similar to the figures under 5% reported by Italy, Romania and Slovenia (Mereckiene et al., 2014; Fabiani et al., 2015) but they fall behind the ones reported by UK, France, Switzerland, Germany and Netherlands with uptakes ranging from 16% to 63% (Mereckiene et al., 2014; Blanchard-Rohner et al., 2012; van Lier et al., 2012; Sammon et al., 2013; Blondel et al., 2012; Bödeker et al., 2014). Some authors argue that US, Canada and Australia have higher vaccination coverage among pregnant women because they started recommending influenza vaccination much earlier than European countries (Blanchard-Rohner et al., 2012; Sammon et al., 2013). However, even though Catalonia has been recommending vaccination since 2004 (Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Direcció General de Salut Pública, 2004), our results show that other factors may be more crucial in determining the actual influenza vaccination coverage. Potential predictors such as underlying health conditions showed a smaller effect in our study compared to previous reports (van Lier et al., 2012; Sammon et al., 2013) and being an immigrant women was associated with lower coverage during seasonal campaigns, similar to the results of a previous French study (Freund et al., 2011). Even though a prior vaccination was



**Fig. 2.** Number of vaccinations administered by gestational time (in days) and prior influenza vaccination record among vaccinated pregnant women in Catalonia, Spain (2008–09 to 2012–13 influenza seasons). Vertical dashed lines separate gestational time into gestational trimesters. The lowest number of vaccines was administered during the first gestational trimester during seasonal and pandemic vaccination campaigns.

**Table 2**

Predictors of vaccination during seasonal influenza vaccination campaigns (2008–09 to 2012–13) and 2009 pandemic influenza vaccination campaign among pregnant women in Catalonia, Spain.

Predictors of vaccination	Seasonal influenza vaccination campaigns (2008–09 to 2012–13)			Pandemic influenza vaccination campaign (2009)		
	Cohort coverage <sup>a</sup> No. (%)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	Cohort coverage <sup>a</sup> No. (%)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Age group (years)						
<25	1470 (3.4)	ref.	ref.	712 (8.6)	ref.	ref.
25–34	6493 (4.3)	1.27 (1.20–1.34)	<b>1.16 (1.10–1.23)</b>	2208 (8.0)	0.91 (0.83–0.99)	0.99 (0.91–1.08)
≥35	2409 (4.5)	1.33 (1.24–1.41)	<b>1.19 (1.11–1.27)</b>	748 (8.0)	0.93 (0.84–1.03)	1.09 (0.98–1.21)
Gestational trimester <sup>b</sup>						
First	3580 (2.6)	ref.	ref.	1237 (5.3)	ref.	ref.
Second (first day) <sup>d</sup>	6434 (5.0)	2.70 (2.56–2.84)	<b>2.78 (2.32–3.44)</b>	1970 (9.6)	1.65 (1.55–1.77)	0.98 (0.55–1.65)
Nov 30 <sup>d</sup>			<b>2.53 (2.30–2.81)</b>			<b>2.48 (2.20–2.80)</b>
Dec 31 <sup>d</sup>			<b>2.15 (1.83–2.63)</b>			<b>1.46 (1.19–1.72)</b>
Jan 31 <sup>d</sup>			<b>1.89 (1.05–3.62)</b>			<b>2.02 (1.03–4.06)</b>
Third (first day) <sup>d</sup>	3243 (2.8)	1.94 (1.83–2.05)	<b>2.30 (1.89–2.90)</b>	1171 (6.4)	1.12 (1.05–1.2)	1.38 (0.75–2.54)
Nov 30 <sup>d</sup>			<b>1.57 (1.42–1.75)</b>			<b>2.32 (2.05–2.57)</b>
Dec 31 <sup>d</sup>			0.99 (0.78–1.23)			0.95 (0.75–1.22)
Jan 31 <sup>d</sup>			0.53 (0.22–1.11)			0.93 (0.39–2.12)
Prior vaccination <sup>c</sup>						
No	9271 (3.8)	ref.	ref.	3517 (7.9)	ref.	ref.
Yes (first day) <sup>d</sup>	1101 (27.2)	7.75 (7.29–8.26)	<b>10.03 (8.31–11.92)</b>	151 (16.4)	2.19 (1.87–2.58)	<b>8.60 (3.21–25.22)</b>
Nov 30 <sup>d</sup>			<b>7.26 (6.39–8.24)</b>			<b>2.44 (1.97–2.94)</b>
Dec 31 <sup>d</sup>			<b>6.18 (4.58–8.04)</b>			<b>1.76 (1.04–2.70)</b>
Jan 31 <sup>d</sup>			1.32 (0.50–3.67)			1.89 (0.16–6.22)
Nationality						
Spanish	5176 (5.1)	ref.	ref.	1256 (6.9)	ref.	ref.
Immigrant	3191 (3.6)	0.71 (0.68–0.74)	<b>0.78 (0.74–0.81)</b>	1703 (10.6)	1.56 (1.45–1.68)	<b>1.62 (1.50–1.75)</b>
Unknown	2005 (3.4)	0.67 (0.63–0.70)	0.69 (0.66–0.73)	709 (6.4)	0.92 (0.84–1.01)	0.94 (0.85–1.03)
High-risk status						
No	8268 (3.8)	ref.	ref.	3198 (8.0)	ref.	ref.
Yes	2104 (6.7)	1.81 (1.73–1.90)	<b>1.43 (1.36–1.50)</b>	470 (8.8)	1.13 (1.03–1.25)	<b>1.13 (1.03–1.25)</b>
Prenatal visits						
1–5	2278 (2.9)	ref.	ref.	730 (5.3)	ref.	ref.
6–10	4869 (4.7)	1.57 (1.49–1.65)	<b>1.52 (1.45–1.60)</b>	1779 (9.1)	1.68 (1.54–1.83)	<b>1.60 (1.46–1.74)</b>
≥11	3225 (4.9)	1.66 (1.57–1.75)	<b>1.62 (1.54–1.71)</b>	1159 (9.6)	1.78 (1.62–1.95)	<b>1.75 (1.59–1.92)</b>
Parity						
Primiparous	7200 (4.2)	ref.	ref.	2704 (7.7)	ref.	ref.
Multiparous	3160 (4.2)	1.01 (0.96–1.05)	<b>0.95 (0.91–0.99)</b>	964 (9.5)	1.26 (1.17–1.36)	<b>1.21 (1.12–1.30)</b>
Unknown	12 (8.8)	2.11 (1.19–3.71)	2.14 (1.22–3.78)	0 (0)	inf.	inf.
Socioeconomic status						
Urban (least deprived)	4561 (4.4)	ref.	ref.	1685 (8.8)	ref.	ref.
Urban (most deprived)	2982 (4.4)	1.00 (0.96–1.05)	1.0 (0.96–1.05)	1017 (8.3)	0.95 (0.87–1.02)	0.97 (0.90–1.05)
Rural	2542 (4.5)	1.02 (0.97–1.07)	1.03 (0.98–1.09)	778 (7.4)	0.83 (0.76–0.90)	<b>0.85 (0.78–0.93)</b>
Unknown	287 (1.5)	0.34 (0.30–0.39)	0.41 (0.36–0.46)	188 (5.5)	0.61 (0.52–0.71)	0.45 (0.40–0.51)
Campaign year						
2009–10	2291 (4.5)	ref.	ref.	3668 (8.1)		
2008–09	1600 (3.1)	0.66 (0.62–0.71)	<b>0.69 (0.65–0.73)</b>	–		
2010–11	2156 (4.2)	0.93 (0.87–0.98)	<b>0.91 (0.86–0.97)</b>	–		
2011–12	2471 (5.1)	1.12 (1.06–1.19)	<b>1.14 (1.08–1.21)</b>	–		
2012–13	1854 (4.1)	1.09 (0.86–0.97)	<b>0.93 (0.87–0.99)</b>	–		

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ref., reference category; inf., infinitive; Q, quartile.

Note: Statistically significant results are shown in boldface.

<sup>a</sup> Cohort coverage estimates include vaccinations administered during pregnancy. The number of eligible pregnancies included among 5 seasonal influenza vaccination campaigns from 2008–09 to 2012–13 was 247,316 (51,708; 51,077; 50,953; 48,620 and 44,958) and 45,259 during pandemic campaign. Individual women were counted more than once if pregnant in multiple vaccination campaigns or if the same pregnancy overlapped 2 consecutive vaccination campaigns. Smoking and body mass index data was missing for >50% of women; these variables were excluded in the final model.

<sup>b</sup> Gestational trimester is a time-dependent covariate. As any given woman could have been in 2 consecutive gestational trimesters during the same vaccination campaign, she would be included in the denominator of both trimesters for estimating cohort coverage. For the Cox models, this covariate takes into account the time every pregnant woman was in each trimester during the vaccination campaign.

<sup>b,c</sup> Final extended Cox models included an interaction of gestational trimester and prior vaccination with time using B-splines. In this table, hazard ratio values are shown for the first day and 3 specific dates of the vaccination campaigns (follow-up time). The hazard ratios for all days are shown in Fig. 3.

<sup>d</sup> Confidence intervals were estimated using 300 bootstrapped replicates.

found to be the main predictor of vaccination in our study, only around 2% of pregnant women had a history of influenza vaccination during the previous season. Prior vaccination has already been described as a cue to action (Yuen and Tarrant, 2014) and a predictor of vaccination in other European reports (Blanchard-Rohner et al., 2012; Bödeker et al., 2014; Freund et al., 2011). It is possible that a previously vaccinated woman could have received a vaccine recommendation from a HCP in the past, making her more conscious about the benefits and less concerned about safety issues. Additionally, a HCP's recommendation has been

indicated as the most important factor influencing a woman's decision to be immunized during pregnancy (Lu et al., 2013). Therefore, as the main HCPs during pregnancy are the obstetricians and midwives, understanding the role of these maternal care providers (MCPs) in Catalonia becomes essential to optimize vaccination coverage. In this region, general practitioners have been historically considered as the main providers of influenza vaccination delivery at primary care setting. In contrast, MCPs were only targeted to vaccinate pregnant women during the implementation of pertussis immunization program in 2014. Even

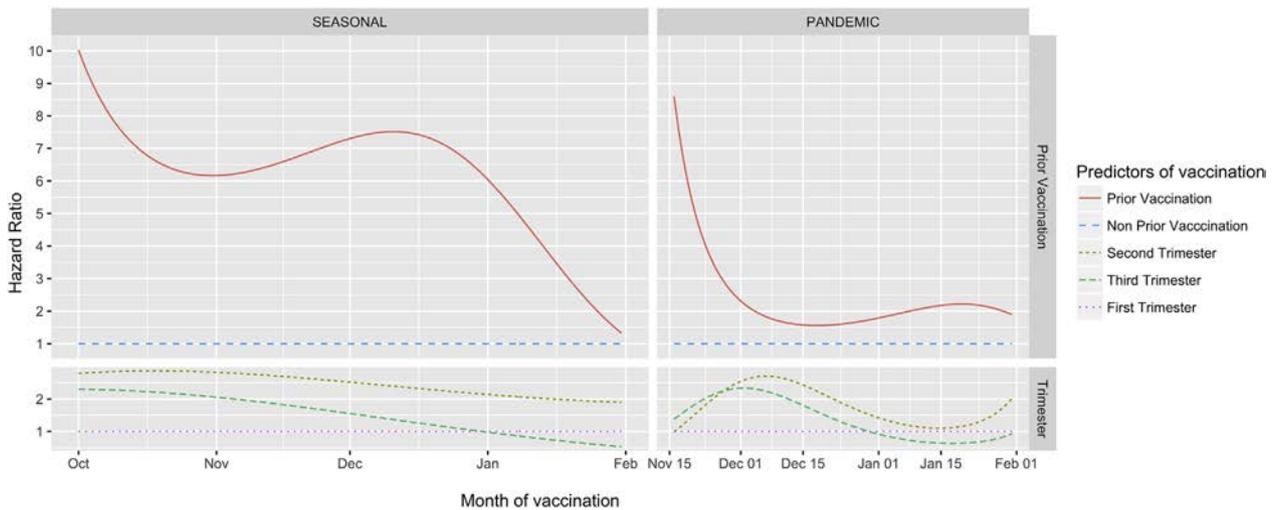


Fig. 3. Hazard ratios of previous vaccination and gestational trimester variables over calendar time for seasonal and pandemic influenza vaccination campaigns.

though a recent report has shown a high pertussis vaccination uptake of 70% (Cabezas et al., 2016), updated recommendations regarding both maternal influenza and pertussis immunization have not been introduced yet into the official prenatal care guidelines or into the pregnancy booklet given to every woman during her pregnancy in Catalonia. Catalan MCPs may feel they are not properly trained in vaccine counseling and some studies have linked low providers' knowledge about influenza with low vaccination use (Naleway, 2006; Mouzoon et al., 2010). In a survey made in Barcelona, only 7% of obstetricians recommended influenza vaccination to healthy pregnant women during first trimester and 20% during second or third trimester (Vilca Yengle et al., 2010). Beigi et al. showed that women sought information about influenza vaccine from their obstetricians (Beigi et al., 2014) and a Swiss study reported that being offered the vaccine by them was associated with a 100-fold increase in the likelihood of vaccination (Blanchard-Rohner et al., 2012). A program to actively involve maternity units obtained a 77% vaccination rate in a US county (Kay et al., 2012) and our results show that women with more prenatal visits had higher uptake. Consequently, the future vaccination strategies implemented in Catalonia should prioritize the vaccination role of MCPs in the context of the antenatal care. MCPs could also benefit of installing automated reminders on the electronic health record system and having online updated counseling information regarding maternal immunization. We also identified that vaccines were not administered during weekends or holidays when primary practices are closed. Thus, implementing other vaccination centers like pharmacies should also be considered.

The principal limitation of this study is that SIDIAP database do not include data about other important predictors of vaccination, such as vaccination attitudes among pregnant women or their MCPs. However, by including women from all gestational trimesters with vaccination records collected in routine clinical practice, we avoided the selection and information biases found in many previous studies that systematically excluded women in some specific gestational trimester and calendar time combinations. Moreover, we were able to simultaneously assess the effects of gestational and calendar time on vaccination uptake, which has been ignored in previous vaccination reports on pregnant women. Using a new methodological approach, a Cox model with flexible interactions, we were able to show how the hazard ratios of second and third gestational trimester and prior vaccination varied over the course of the influenza vaccination campaigns studied.

## 5. Conclusion

In summary, influenza vaccination uptake among pregnant women in Catalonia is alarmingly low. Our analysis reveals that gestational

and calendar time had distinct and interacting effects on vaccination uptake; women in their second and third trimester and those previously vaccinated were more prone to be vaccinated, but this effect wanes as the influenza season progresses.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.02.010>.

## Funding

This work was supported by a grant from the Instituto de Salud Carlos III [PI12/02423] cofinanced by the European Regional Development Fund (ERDF).

## Transparency document

The Transparency document associated with this article can be found, in online version.

## Acknowledgments

All authors reviewed and approved the final version of the manuscript. We thank Dr. Lorenzo Azzalini for his comments that contributed improving the manuscript. L.M.V. is a doctorate candidate at Universitat Autònoma de Barcelona. M.C. has participated in vaccine clinical trials from GlaxoSmithKline and Novartis in the past 5 years, and has served on advisory boards for GlaxoSmithKline, Pfizer and Novartis. The other authors declared no conflict of interest.

## References

- Harris, J., 1919. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA* 72, 978–980.
- Callaghan, W.M., Chu, S.Y., Jamieson, D.J., 2010 May. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in the United States, 1998–2005. *Obstet. Gynecol.* 115 (5), 919–923.
- Dodds, L., McNeil, S.A., Fell, D.B., et al., Feb 13 2007. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 176 (4), 463–468.
- R. Core Team, 2015. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
- Neuzil, K.M., Reed, G.W., Mitchel, E.F., Simonsen, L., Griffin, M.R., Dec 1 1998. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am. J. Epidemiol.* 148 (11), 1094–1102.
- Hewagama, S., Walker, S.P., Stuart, R.L., et al., 2010. 2009 H1N1 influenza A and pregnancy outcomes in Victoria, Australia. *Clin. Infect. Dis.* 50 (5), 686–690.
- Zaman, K., Roy, E., Arifeen, S.E., et al., Oct 9 2008. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N. Engl. J. Med.* 359 (15), 1555–1564.
- Tamma, P.D., Ault, K.A., del Rio, C., Steinhoff, M.C., Halsey, N.A., Omer, S.B., Dec 2009. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 201 (6), 547–552.

- Kharbanda, E.O., Vazquez-Benitez, G., Shi, W.X., et al., Sep 2012. Assessing the safety of influenza immunization during pregnancy: the Vaccine Safety Datalink. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 207 (3 Suppl), S47–S51.
- Yuen, C., Tarrant, M., 2014. Determinants of uptake of influenza vaccination among pregnant women – a systematic review. *Vaccine* 32 (36), 4602–4613.
- Swamy, G.K., Phillips, Heine R., 2015. Clinical expert series vaccinations for pregnant women. *Obstet. Gynecol.* 125, 212–226.
- Mereckiene, J., Cotter, S., D'Ancona, F., et al., Jan 2010. Differences in national influenza vaccination policies across the European Union, Norway and Iceland 2008–2009. *Euro Surveill.* 15 (44).
- Mereckiene, J., Cotter, S., Nicoll, A., et al., Apr 24 2014. Seasonal influenza immunisation in Europe. Overview of recommendations and vaccination coverage for three seasons: pre-pandemic (2008/09), pandemic (2009/10) and post-pandemic (2010/11). *Euro Surveill.* 19 (16), 20780.
- Bolíbar, B., Fina Avilés, F., Morros, R., et al., May 19 2012. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med. Clin. (Barc.)* 138 (14), 617–621.
- Domínguez-Berjón, M.F., Borrell, C., Cano-Serral, G., et al., May–Jun 2008. Constructing a deprivation index based on census data in large Spanish cities (the MEDEA project). *Gac Sanit* 22 (3), 179–187.
- Jamieson, D.J., Honein, M.A., Rasmussen, S.A., et al., Aug 8 2009. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 374 (9688), 451–458.
- Fabiani, M., Bella, A., Rota, M.C., et al., May 5 2015. A/H1N1 pandemic influenza vaccination: a retrospective evaluation of adverse maternal, fetal and neonatal outcomes in a cohort of pregnant women in Italy. *Vaccine* 33 (19), 2240–2247.
- Pérez-Rubio, A., Eiros Bouza, J.M., Castrodeza Sanz, J.J., Oct 16 2010. Evaluation of the influenza A H1N1 vaccination in Castilla and Leon regions, Spain. *Med. Clin. (Barc.)* 135 (12), 543–545.
- Blanchard-Rohner, G., Meier, S., Ryser, J., et al., Sep 2012. Acceptability of maternal immunization against influenza: the critical role of obstetricians. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 25 (9), 1800–1809.
- van Lier, A., Steens, A., Ferreira, J.A., van der Maas, N.A.T., de Melker, H.E., Apr 16 2012. Acceptance of vaccination during pregnancy: experience with 2009 influenza A (H1N1) in the Netherlands. *Vaccine* 30 (18), 2892–2899.
- Vandenbroucke, J.P., Pearce, N., Oct 2012. Incidence rates in dynamic populations. *Int. J. Epidemiol.* 41 (5), 1472–1479.
- Hutcheon, J.A., Savitz, D.A., 2016. Invited commentary: influenza, influenza immunization, and pregnancy—it's about time. *Am. J. Epidemiol.* 184 (3), 187–191.
- Sammon, C.J., McGrogan, A., Snowball, J., de Vries, C.S., 2013 Apr. Pandemic influenza vaccination during pregnancy: an investigation of vaccine uptake during the 2009/10 pandemic vaccination campaign in Great Britain. *Hum. Vaccin. Immunother.* 9 (4), 917–923.
- European Centre for Disease Prevention and Control, 2014. Implementation of the Council Recommendation on seasonal influenza vaccination (2009/1010/EU). Stockholm. .
- Blondel, B., Mahjoub, N., Drewniak, N., Launay, O., Goffinet, F., Aug 17 2012. Failure of the vaccination campaign against A(H1N1) influenza in pregnant women in France: results from a national survey. *Vaccine* 30 (38), 5661–5665.
- Bödeker, B., Walter, D., Reiter, S., Wichmann, O., Jul 16 2014. Cross-sectional study on factors associated with influenza vaccine uptake and pertussis vaccination status among pregnant women in Germany. *Vaccine* 32 (33), 4131–4139.
- Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Direcció General de Salut Pública, 2004e. Guia tècnica per a la campanya de vacunació antigripal 2004 [Internet]. Available from: [http://www.ics.gencat.net/forum/plahivern/documents\\_suport/guia\\_tec\\_grip\\_04\\_05.pdf](http://www.ics.gencat.net/forum/plahivern/documents_suport/guia_tec_grip_04_05.pdf).
- Freund, R., Le Ray, C., Charlier, C., et al., Jan 2011. Determinants of non-vaccination against pandemic 2009 H1N1 influenza in pregnant women: a prospective cohort study. *PLoS One* 6 (6), e20900.
- Lu, P., Santibanez, T.A., Williams, W.W., et al., Oct 25 2013. Surveillance of influenza vaccination coverage—United States, 2007–08 through 2011–12 influenza seasons. *MMWR Surveill. Summ.* 62 (4), 1–28.
- Cabezas, C., Vilajeliu, A., Urbiztondo, L., 2016. Impact of pertussis vaccination program in pregnant women in Catalonia (in Spanish). In: Campins, M., Moraga, F. (Eds.), *Vacunas 2016*. Undergrad, Madrid.
- Naleway, A.L., Jun 1 2006. Delivering influenza vaccine to pregnant women. *Epidemiol. Rev.* 28 (1), 47–53.
- Mouzoon, M.E., Munoz, F.M., Greisinger, A.J., et al., 2010 Mar. Improving influenza immunization in pregnant women and healthcare workers. *Am. J. Manag. Care* 16 (3), 209–216.
- Vilca Yengle, L.M., Campins Martí, M., Cabero Roura, L., et al., Feb 13 2010. Influenza vaccination in pregnant women. Coverage, practices and knowledge among obstetricians. *Med. Clin. (Barc.)* 134 (4), 146–151.
- Beigi, R.H., Fortner, K.B., Munoz, F.M., et al., Dec 15 2014. Maternal immunization: opportunities for scientific advancement. *Clin. Infect. Dis.* 59 (Suppl. 7), S408–S414.
- Kay, M.K., Koelmay, K.G., Kwan-Gett, T.S., Cadwell, B.L., Duchin, J.S., Jun 2012. 2009 pandemic influenza a vaccination of pregnant women—King County, Washington State, 2009–2010. *Am. J. Public Health* 102, S368–S374 Suppl.

## **Artículo 2**

**Vilca LM**, Martínez C, Burballa M, Campins M. Maternal care providers' barriers regarding influenza and pertussis vaccination during pregnancy in Catalonia, Spain. *Matern Child Health J.* 2018;22:1016-24.

El segundo artículo corresponde al segundo objetivo de esta tesis doctoral por compendio de publicaciones: determinar el conocimiento, las actitudes y las prácticas de los ginecólogos-obstetras y las matronas de los servicios de ASSIR de Cataluña en relación con la inmunización materna. Los resultados principales se describen a continuación.

- **Descripción de la población de estudio**

Durante los meses de mayo y junio de 2014 se suministró una encuesta anónima *online* sobre los conocimientos, las actitudes y las prácticas respecto a la inmunización materna a los 842 profesionales sanitarios de atención materna, ginecólogos-obstetras y matronas, que trabajaban en los servicios de ASSIR de Cataluña en dicho periodo. Completaron el cuestionario 194 trabajadores de atención materna (tasa de respuesta del 23%), cuyos datos demográficos se detallan en la tabla 1 del artículo 2. La tasa de vacunación antigripal en los ginecólogos-obstetras alcanzó un 44,9%, y en el caso de las matronas la cobertura vacunal fue significativamente más baja, con solo un 26,9% ( $p = 0,03$ ).

- **Conocimientos, actitudes y prácticas respecto a la vacunación antigripal y la vacunación frente a la tosferina durante el embarazo**

De todos los profesionales de atención materna de los servicios de ASSIR de Cataluña encuestados durante 2014, solo un 53,6% conocía que la vacuna

antigripal estaba indicada durante el primer trimestre del embarazo y solo 43,3% afirmó prescribirla en este periodo. En contraste, un porcentaje más alto afirmó conocer la indicación de la vacunación y prescribir la vacuna antigripal durante el segundo/tercer trimestre del embarazo (91,2% y 85,1%, respectivamente), en el caso de gestantes con diabetes (77,8% y 76,3%, respectivamente) y en el caso de gestantes con enfermedad respiratoria o cardiaca crónica (88,7% y 87,6%, respectivamente). El único factor que se asoció de manera significativa con la prescripción de la vacuna antigripal en las embarazadas durante el segundo/tercer trimestre gestacional fue la vacunación antigripal del profesional de atención materna (*odds ratio* ajustada: 3,70; IC95%: 1,3-13,2).

En relación con la vacunación frente a la tosferina, el 98,5% de los profesionales conocía la indicación a partir de la semana 27 de la gestación, y el 97,4% afirmó prescribirla. Como casi todos los profesionales afirmaron prescribir la vacuna frente a la tosferina en gestantes, no fue posible estimar los factores asociados a esta prescripción.

Las respuestas obtenidas respecto a los conocimientos y las prácticas en relación con la inmunización materna mostraron estar altamente correlacionadas. Las respuestas respecto a la vacunación antigripal y la vacunación frente a la tosferina en gestantes según la categoría profesional, así como los valores de la prueba  $V$  de Cramer, se muestran en la tabla 2 del artículo 2.

- **Barreras que refieren los profesionales de atención materna en cuanto a la inmunización materna**

Las principales barreras identificadas para no vacunar a las gestantes fueron «el miedo a los efectos adversos de las vacunas» y «la falta de hábito en relación a la administración de vacunas a pesar de que las considero importantes». El

miedo a los potenciales efectos adversos de la vacunación resultó ser una barrera más prevalente en las matronas que en los ginecólogos-obstetras encuestados (30,8% frente a 10%;  $p = 0,02$ ). En contraste, la falta de hábito en la administración de vacunas resultó ser la barrera más prevalente en los ginecólogos-obstetras en comparación con las matronas, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (36,7% frente a 20,7%;  $p = 0,12$ ). En la figura 1 del artículo 2 se muestran todos los motivos que proporcionaron los trabajadores de atención materna para no recomendar las vacunas a las mujeres embarazadas.

- **Estrategias que los profesionales de atención materna consideran importantes para mejorar las coberturas vacunales en las gestantes**

Las estrategias consideradas más importantes por los trabajadores de atención materna para mejorar las coberturas vacunales fueron incluir las recomendaciones de vacunación en las gestantes en el carnet de la embarazada (93,8%) y recibir entrenamiento específico sobre inmunización materna (92,3%). En relación con estas estrategias, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas según la categoría profesional. En contraste, más ginecólogos-obstetras que matronas afirmaron que las vacunas deberían estar disponibles en las consultas (81,6% frente a 70,3%;  $p = 0,009$ ), y también más ginecólogos-obstetras que matronas consideraron que las matronas deberían ser las principales responsables de la administración de las vacunas a las gestantes (73,5% frente a 53,8%;  $p = 0,003$ ). La lista completa de las estrategias que los profesionales de atención materna consideran importantes para mejorar las coberturas vacunales en gestantes se muestra en la tabla 3 del artículo 2.

- **Conclusiones**

En Cataluña, las principales barreras de los profesionales de atención materna respecto a la inmunización de las gestantes son el miedo a los potenciales efectos adversos de las vacunas y la falta de hábito en la administración de vacunas. Es importante tener en cuenta la categoría profesional al implementar las estrategias diseñadas para optimizar el cometido de vacunadores de los ginecólogos-obstetras y las matronas, que son los trabajadores sanitarios responsables del cuidado prenatal y que, al estar en continuo contacto con las gestantes, desempeñan un papel muy importante para optimizar las coberturas vacunales en este colectivo.



# Maternal Care Providers' Barriers Regarding Influenza and Pertussis Vaccination During Pregnancy in Catalonia, Spain

Luz Maria Vilca<sup>1</sup> · Cristina Martínez<sup>2</sup> · Miriam Burballa<sup>2</sup> · Magda Campins<sup>1</sup>

Published online: 7 February 2018  
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

## Abstract

**Objective** Maternal care providers (MCPs), obstetrician-gynaecologists and midwives are uniquely placed to increase maternal vaccination acceptance. We aimed to assess their knowledge, attitudes and practices regarding influenza and pertussis vaccination during pregnancy. **Methods** We conducted an online survey among MCPs working at “Attention to Sexual and Reproductive Health” (ASSIR) Units in Catalonia region. The survey included questions about current recommendations of influenza and pertussis immunization during pregnancy, reasons for not routinely recommending vaccination and several strategies to increase vaccination uptake. **Results** A total of 194 MCPs completed the survey, 178 (91.8%) were female and 145 (70%) were midwives. Only 61 (31.4%) stated they vaccinated themselves annually against influenza with a significant lower uptake among midwives (26.9%) than obstetrician-gynaecologists (44.9%) ( $p=0.03$ ). Overall, 53.6% of MCPs knew influenza vaccine was indicated during first trimester but only 43.3% stated they prescribed it. Almost all MCPs (98.5%) knew pertussis vaccine was recommended and 97.4% stated they prescribed it. The most important vaccination barrier found was the concern related to vaccine adverse events (25.9%) and more midwives than obstetrician-gynaecologists expressed this concern (30.8 vs. 10%) ( $p=0.02$ ). The most popular strategies were: including vaccine recommendations in the pregnancy booklet (93.8%) and receiving vaccination training (92.3%). In the adjusted analysis, the only factor significantly associated with MCPs' prescription of influenza vaccine during second/third trimester was having been vaccinated themselves (odds ratio 3.70, 95% confidence interval 1.3–13.2). **Conclusions for Practice** Implementation of practical tools, continuous training and clear definition of responsibilities regarding vaccination among MCPs may have a significant impact on maternal vaccination coverage.

**Keywords** Influenza · Pertussis · Pregnancy · Obstetrician-gynaecologists · Midwives · Vaccination

## Significance

*What Is Already Known on This Subject?* Providers' vaccination status has been proved to be an important predictor of influenza vaccine delivery to their patients, and unvaccinated providers are more reluctant to vaccinate pregnant women than vaccinated providers.

*What This Study Adds?* This study explores influenza and pertussis vaccination barriers of the maternal care providers responsible of the antenatal care during pregnancy, ob-gyns and midwives. Influenza vaccination uptake among midwives was significantly lower than among ob-gyns. The main vaccination barriers identified were the concern related to vaccine adverse events, especially among midwives, and the lack of experience administering vaccines.

---

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10995-018-2481-6>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Luz Maria Vilca  
draluzmaria@gmail.com

<sup>1</sup> Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva Barcelona Ciutat, Àmbit d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Avinguda Meridiana 428, 7a pl, 08030 Barcelona, Spain

## Introduction

Pregnant women and young infants are at high risk for morbidity and mortality from several vaccine preventable diseases (VPDs). Influenza infection can cause serious complications during pregnancy and is also associated with higher hospitalization rates in infants < 6 months than in any other age group (Dodds et al. 2007; Groothuis et al. 1991; Neuzil et al. 1998; Poehling et al. 2013; Siston et al. 2010). Similarly, pertussis is a reemerging VPD known to cause high rates of hospitalizations and deaths especially in infants younger than 2 months of age (Chu and Englund 2014).

Due to the increased risk of these VPDs and the known safety profile of vaccines currently available, maternal immunization is considered the best approach to protect women and their young infants simultaneously (“ACOG Committee Opinion No. 566: Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination” 2013; Centers for Disease Control and Prevention 2016). In fact, boosting the concentrations of maternal antibodies transferred transplacentally offers the most direct and efficient protection when infections occur early in life, before newborns have initiated or completed primary vaccination (Amirthalingam et al. 2014; Zaman et al. 2008).

Currently, many industrialized countries (“ACOG Committee Opinion No. 566: Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination” 2013; National Health Service, n.d.; Public Health England 2015), including the region where this study took place (Generalitat de Catalunya. Agència de Salut Pública 2014; Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Direcció General de Salut Pública 2014) recommend influenza immunization at any trimester of pregnancy, and pertussis vaccination during the third gestational trimester. Unfortunately, despite the strong recommendations from advisory immunization groups globally, seasonal influenza coverage levels have historically been low among pregnant women (Lu et al. 2008; Mereckiene et al. 2014). In contrast, the introduction of pertussis immunization during pregnancy has shown better acceptance than influenza vaccine and countries like UK has reported up to 60% uptake (Amirthalingam et al. 2014).

Vaccination uptake is determined by a combination of woman- and provider-associated factors. It has been shown worldwide that a compelling recommendation from a provider is the single most important factor in a pregnant woman’s decision to receive a vaccine (Blanchard-Rohner et al. 2012; Bödeker et al. 2014; Ding et al. 2015; Moniz and Beigi 2014; Regan et al. 2016).

Most of the studies focusing on the vaccination barriers among providers have been conducted in Canada and US.

In those studies, the main barriers reported were inadequate reimbursement, lack of training, and increased workload (Wilson et al. 2015). However, specific data from European countries, with different health systems and vaccination policies, still remains scarce. In Spain, as in many European countries, most pregnant women receive antenatal care within the public primary care system, and maternity care is a team-based approach including not only obstetricians-gynecologists (ob-gyns) but also midwives. These maternal care providers (MCPs), as the primary providers for pregnant women, are uniquely placed to increase maternal vaccination acceptance. Therefore, in order to obtain a critical understanding of the vaccination barriers among ob-gyns and midwives, we aimed to assess their knowledge, attitudes and practices regarding influenza and pertussis vaccination during pregnancy in the region of Catalonia, Spain.

## Methods

### Sample and Study Design

A survey of primary care MCPs (ob-gyns and midwives) working in the region of Catalonia, Spain was conducted. In Catalonia, the Regional Health System provides full maternity care throughout the Attention to Sexual and Reproductive Health (Catalan acronym “ASSIR”) Units at primary health care centers. Each head of ASSIR units was requested to forward an electronic survey link to ob-gyns and midwives staff, accompanied with a cover letter including the explanation of the study goals. They were also asked to forward three subsequent reminders to them. The survey was available for 2 months (June–July 2014). No incentives were offered to participants and participation was voluntary.

### Survey Questionnaire

The study team developed an anonymous self-completed, structured survey available in an online form on the Google platform. The questionnaire was adapted from a previous study performed by our group (Vilca Yengle et al. 2010). This adapted version was pilot-tested with a convenience sample to ensure clarity and ease of administration.

The final questionnaire contained 14 questions to be completed in about 10–15 min. Demographic questions included gender, age, ASSIR unit, professional category (ob-gyn, midwife), number of antenatal visits per week ( $\leq 15$ , 16–35, > 35 visits) and concurrent private practice (yes/no). MCPs’ knowledge, attitudes and practices were assessed regarding provider’s influenza immunization status, knowledge of influenza and pertussis vaccination recommendations during pregnancy, prescription of these vaccines during pregnancy,

reasons for not recommending vaccination and their beliefs about the best strategies for increasing vaccination uptake among pregnant women. The English version of the survey is available as the Online Resource 1.

## Data Analysis

The results are presented as proportions of respondents to individual questions, excluding nonresponses from the denominators. Chi square test or Fisher exact test were performed to compare categorical variables, as appropriate. We also estimated the association between the knowledge and reported practices questions regarding influenza and pertussis vaccination of pregnant women using the Chi square test and the strength of each relationship (correlation) was estimated using Cramer's V test.

Factors associated with prescription of influenza and pertussis vaccines were analyzed using binary logistic regression analysis. Collinearity and interactions between variables were checked. All statistical analyses and interval estimates for odds ratio (OR) were 2-tailed and performed using an  $\alpha = 0.05$ . Findings were reported as significant at  $p < 0.05$ . The statistical package R Core Team (2013) was used ("R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria,," n.d.).

The Ethics Committee of Vall d'Hebron Hospital approved the protocol of the study. The participants were informed that completion of the online questionnaire indicated informed consent to participate in the study.

## Results

During the study period, we identified 842 MCPs working in the ASSIR units of Catalonia, 511 (60.7%) were midwives and 331 (39.3%) were ob-gyns. Also, among these MCPs, 566 were female (90.3%), 298 (48.4%) were 55 years old or older, and only 96 MCPs (15.6%) were younger than 35 years old. Due to the fact that the survey was anonymous we could not identify the non-respondents among the MCPs working in the Catalan ASSIR Units when the survey was performed. A total of 194 of the MCPs working in the ASSIR Units completed the online survey for a global response rate of 23.0%. Response rates were 14.8 and 28.4% for ob-gyns and midwives, respectively. Demographic characteristics of survey respondents are shown in Table 1: 178 (91.8%) respondents were female and 145 (70%) were midwives. Only 61 (31.4%) of MCPs stated they vaccinated themselves annually against influenza. Among midwives influenza vaccine uptake was lower (26.9%) than among ob-gyns (44.9%,  $p = 0.03$ ).

**Table 1** Demographic characteristics of surveyed maternal care providers from ASSIR units in Catalonia (n = 194)

Demographic characteristics	N (%)	Ob-gyns	Midwives	<i>p</i>
Total maternal providers	194	49 (25.3)	145 (74.7)	
Gender				
Female	178 (91.8)	35 (71.4)	143 (98.6)	<0.001
Male	16 (8.2)	14 (28.6)	2 (1.4)	
Age (years)				
< 35	36 (18.6)	14 (28.6)	22 (15.2)	0.03
36–45	66 (34.0)	13 (26.5)	53 (36.6)	
46–55	51 (26.3)	8 (16.3)	43 (29.7)	
> 55	41 (21.1)	14 (28.6)	27 (18.6)	
Private practice				
Yes	44 (22.7)	27 (55.1)	17 (11.7)	<0.001
No	150 (77.3)	22 (44.9)	128 (88.3)	
Number visits per week				
≤ 15	83 (42.8)	37 (75.5)	6 (31.7)	<0.001
16–35	81 (41.8)	7 (14.3)	74 (51.0)	
> 35	30 (15.5)	5 (10.2)	25 (17.2)	
Received influenza vaccination annually				
Yes	61 (31.4)	22 (44.9)	39 (26.9)	0.03
No	133 (68.6)	27 (55.1)	106 (73.1)	

Overall, 53.6% of MCPs knew the influenza vaccine was indicated for pregnant women during the first gestational trimester but only 43.3% stated they prescribed them. Similarly, even though 91.2% knew vaccination was indicated during second and third gestational trimester, only 85.1% stated they prescribed it. Almost all MCPs (98.5%) knew the pertussis vaccine was recommended to pregnant women since their 27th gestational week, according to the Catalan Health Department recommendation (Generalitat de Catalunya. Agència de Salut Pública 2014), and 97.4% stated they prescribed it. No statistically significant differences were observed by professional category.

With regards to the four scenarios about influenza vaccine recommendation to pregnant women, the knowledge questions showed a significant association ( $p < 0.001$ ) and also a very strong correlation to practice questions. The Cramer's V values ranged from 0.59 for the second scenario (influenza vaccination during second and third gestational trimester) to 0.90 for the fourth scenario (influenza vaccination to pregnant women with a respiratory or cardiovascular chronic health condition). The knowledge and reported practices of both MCPs regarding pertussis and influenza vaccination during pregnancy and the Cramer's V values are shown in Table 2. As almost all the survey respondents stated they knew and prescribed the pertussis vaccine to pregnant women, no correlation test was performed.

**Table 2** Vaccine knowledge and reported practices of surveyed maternal care providers regarding influenza and pertussis vaccination to pregnant women (n = 194)

Knowledge and reported practices	Maternal care providers n (%)	Ob-gyns n (%)	Midwivesn (%)	p
Knowing influenza vaccine is recommended for healthy pregnant women during first trimester <sup>a</sup>	104 (53.6)	25 (51.0)	79 (54.5)	0.87
Recommending influenza vaccine to healthy pregnant women during first trimester <sup>a</sup>	84 (43.3)	20 (40.8)	64 (44.1)	0.69
Knowing influenza vaccine is recommended for healthy pregnant women during second and third trimester <sup>b</sup>	177 (91.2)	47 (95.9)	130 (89.7)	0.34
Recommending influenza vaccine to healthy pregnant women during second and third trimester <sup>b</sup>	165 (85.1)	42 (85.7)	123 (84.8)	0.35
Knowing influenza vaccine is recommended for women with diabetes during any gestational trimester <sup>c</sup>	151 (77.8)	36 (73.5)	115 (79.3)	0.62
Recommending influenza vaccine to pregnant women with diabetes during any gestational trimester <sup>c</sup>	148 (76.3)	35 (71.4)	113 (77.9)	0.35
Knowing influenza vaccine is recommended for women with respiratory or cardiac chronic health condition during any gestational trimester <sup>d</sup>	172 (88.7)	45 (91.8)	127 (87.6)	0.47
Recommending influenza vaccine to pregnant women with respiratory or cardiac chronic health condition during any gestational trimester <sup>d</sup>	170 (87.6)	43 (87.8)	127 (87.6)	0.47
Knowing pertussis vaccine should be administered to pregnant women since 27 gestational week	191 (98.5)	48 (98.0)	143 (98.6)	0.73
Recommending pertussis vaccine to pregnant women since 27 gestational week	189 (97.4)	47 (95.9)	142 (97.9)	0.44

<sup>a</sup>First scenario: Cramer’s V = 0.751, p < 0.001

<sup>b</sup>Second scenario: Cramer’s V = 0.591, p < 0.001

<sup>c</sup>Third scenario: Cramer’s V = 0.870, p < 0.001

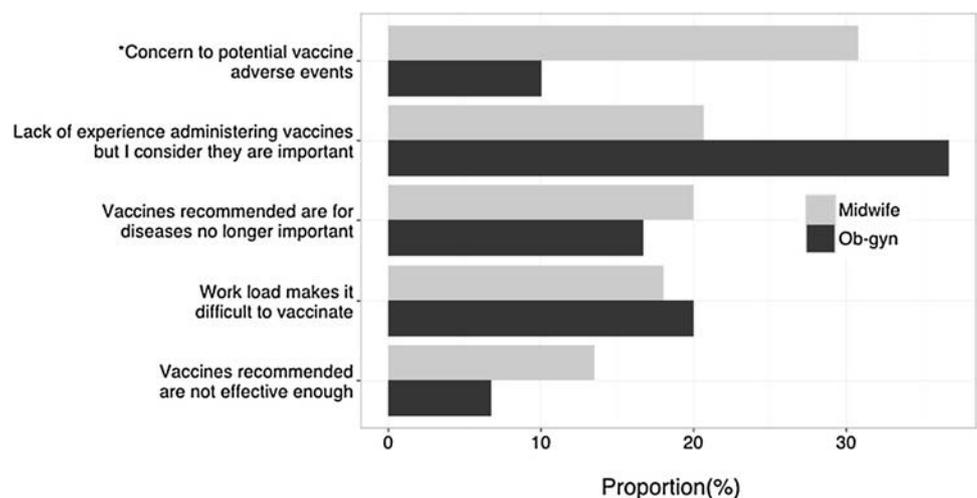
<sup>d</sup>Fourth scenario: Cramer’s V = 0.903, p < 0.001

One hundred and twenty-two (62.9%) of the surveyed MCPs provided reasons for not recommending vaccines to pregnant women. Thirty-one out of 121 (25.6%) MCPs agreed with the statement “concern related to vaccine adverse events” and midwives were more likely to express this concern (30.8%) than ob-gyns (10%) (p = 0.02). Also, 30 out of 122 (24.6%) MCPs agreed with the statement “lack of experience administering vaccines in my practice”, with non-statistically differences by professional category.

All reasons for not recommending maternal immunization according occupational groups are shown in Fig. 1.

Regarding the strategies to increase vaccination uptake among pregnant women, those ones with higher agreement were: including vaccine recommendations in the pregnancy booklet (93.8%), and receiving specific training regarding vaccination during pregnancy (92.3%). Among the aforementioned strategies, no differences were found by professional category. In contrast, we observed a higher proportion

**Fig. 1** Reasons provided for not routinely recommending vaccines to pregnant women by professional category (ob-gyns vs. midwives)<sup>a</sup>. <sup>a</sup> Multiple answers were allowed in this question. \* p < 0.05



of ob-gyns who agreed to “the vaccines must be available in MCPs’ offices” compared to midwives (81.6 vs. 70.3%,  $p=0.009$ ). Similarly, more ob-gyns than midwives agreed to “midwives should be the main responsible provider for administering vaccinations during antenatal care” (73.5 vs. 53.8%,  $p=0.003$ ). The complete list of strategies is shown in Table 3.

The only factor significantly associated with reported MCPs’ prescription of influenza vaccine to healthy pregnant women during second and third trimester was having been vaccinated themselves against influenza annually (adjusted odd ratio = 3.70, 95% confidence interval 1.3 to 13.2). The other variables included in the final adjusted model (professional category, private practice, and number of antenatal visits per week) were not significantly associated to a prescription of influenza vaccine to healthy pregnant women during their second or third trimester as shown in Online Resource 2. No regression model was performed to estimate factors associated with pertussis prescription, as 98% of MCPs stated they recommended it.

## Discussion

To the best of our knowledge, our study is the first European survey to analyze influenza and pertussis vaccination barriers of the two occupational groups of MCPs responsible of the antenatal care of pregnant women, ob-gyns and midwives. Our findings indicate that only 54% of the MCPs surveyed knew the influenza vaccine was recommended to healthy pregnant women during the first trimester, and only 43% answered that they prescribed it. In a previous survey administered by our group to Catalan obstetricians, only 7% of them stated they did prescribe influenza vaccine to healthy pregnant women during first trimester (Vilca Yengle et al. 2010). Despite the fact that the figures obtained in the present study have shown

better results, the gap in knowledge and lack of vaccine prescription during first trimester still represents a missed opportunity for preventing influenza virus infection and complications in these women and their newborns, as it has already been reported in previous studies (Kissin et al. 2011; Wallis et al. 2004).

MCPs surveyed in our study were more likely to state that they prescribed influenza vaccine to their pregnant patients during second and third trimester, if they had been vaccinated themselves. Providers’ vaccination status has been proved to be an important predictor of vaccine delivery to their patients (Lee et al. 2005; Panda et al. 2011; Silverman and Greif 2001), and unvaccinated providers are more reluctant to vaccinate pregnant women than vaccinated providers (Sočan et al. 2013). Accordingly, MCP’s influenza vaccination was the only factor in our study associated to vaccine prescription to healthy pregnant women during the second and third trimester. Similar results have also been reported by another Spanish study, conducted among primary care physicians and nurses (Domínguez et al. 2013). Influenza vaccination is recommended to all health care providers (HCPs) in Catalonia (Generalitat de Catalunya. Departament de Salut 2014), and even though increasing influenza vaccination uptake among MCPs could have a clear beneficial impact in the vaccination uptake among their patients, the current available reports do not provide information about vaccination uptake among ob-gyns or midwives in this region (Torner et al. 2016). In our study, the analysis of MCP’s influenza vaccination status indicated that midwives showed a significant lower vaccination uptake than ob-gyns. Additionally, this figure falls behind reported coverage levels amongst other occupational categories in Catalonia and in Spain (Domínguez et al. 2014; Jiménez-García et al. 2014). Such low influenza uptake among midwives in Catalonia is similar to the figures reported in Ontario, Canada, but lower than the 43% reported among midwives in London, UK (Ishola et al. 2013).

**Table 3** Strategies considered relevant to increase vaccination uptake among pregnant women provided by surveyed maternal care providers (N = 194)

Strategies considered effective to increase vaccination uptake among pregnant women	Maternal providers N (%) <sup>a</sup>	Ob-gyns N (%) <sup>a</sup>	Midwives N (%) <sup>a</sup>	<i>p</i>
Vaccination recommendations according gestational age included in the pregnancy booklet	182 (93.8)	47 (95.9)	135(93.1)	0.76
Specific training about vaccination during pregnancy	179 (92.3)	43 (87.8)	136 (93.8)	0.38
Public health authorities should inform the society about vaccine-preventable diseases relevant to pregnant women	178 (91.8)	48 (98.0)	130 (89.7)	0.14
Availability of vaccines in their own offices	142 (73.2)	40 (81.6)	102 (70.3)	0.009
Midwives should be the main responsible provider for administering vaccinations during antenatal care	114 (58.8)	36 (73.5)	78 (53.8)	0.003

<sup>a</sup>Percentages for each statement add up to more than 100 because multiple answers were allowed

In our study, most surveyed MCPs knew that influenza vaccination was recommended to healthy pregnant women during the second and third trimester and to women with respiratory and cardiac conditions, and also stated they prescribed it. Additionally, 80% of surveyed MCPs, knew influenza vaccine was recommended and also prescribed it to pregnant women with diabetes. However, despite these positives attitudes toward immunizations we observed a discrepancy between reported practices and influenza and pertussis vaccination uptake in the region of Catalonia. In our study, the proportions of ob-gyns and midwives who stated they prescribed influenza vaccine to pregnant women in this study are much higher than the proportion of vaccinated pregnant women previously reported in Catalonia. Our group has estimated influenza vaccination uptakes among pregnant women who were assigned to the practices of the MCPs included in this study to be ranging from 4 to 8% from 2008–09 to 2012–13 influenza season (Vilca et al. 2017). Similarly, even though almost all MCPs surveyed knew the pertussis vaccine is recommended to pregnant women since the 27th gestational week and also almost all of MCPs stated they prescribed it, a recent report has shown a maternal pertussis vaccination coverage of 51% in the region of Catalonia during 2014, the same year when our survey was performed (Cabezas et al. 2016). This discrepancy has also been identified in other studies that found a lower proportion of pregnant women who reported having received vaccinations compared to the proportion of obstetricians who reported having offered them (Leddy et al. 2009; Lu et al. 2012; Silverman and Greif 2001; Yuen and Tarrant 2014).

Additionally, the differences between influenza and pertussis vaccine coverage levels observed in most countries recommending both vaccines for pregnant women may be also explained by the reemergence of pertussis and the perception of higher disease severity among infants during their first months of life. For these reasons, pertussis vaccine has been widely diffused among health care providers and the population, such fact could have directly impacted on pertussis vaccine acceptance.

Our study has some potential limitations. First, we used a self-administered online survey that could be open to response bias. In this survey, we identified a high proportion of MCPs who stated they prescribed vaccines during pregnancy; however, when we asked these MCPs to provide reasons for not recommending vaccines only if they do not prescribe vaccines routinely in their practices, surprisingly, as many as 61.2% of ob-gyns and 63.4% of midwives answered this question. One interpretation of this finding could be that the surveyed ob-gyns and midwives provided a generic perspective of the vaccination barriers among MCPs. Another explanation could be that these MCPs were aware of vaccine recommendations during pregnancy of the Catalan Health Department and they stated

they do prescribe vaccines to pregnant women, but these official recommendations may not be translating into their actual practice. Second, as surveys are also subject to selection and representation bias, it might be possible that the respondents in our study were those MCPs who are more interested in vaccination issues. According information obtained from the ASSIR Units of Catalonia, 48% of MCPs in these units were more than 55 years old, in contrast with the 21% in this age group among the survey respondents. About 91% of survey respondents were female, similar to 90% of female MCPs currently working at Catalan ASSIR units. The available demographic data from Catalonia suggests that younger MCPs could be more represented among our study respondents. These young providers could have better knowledge regarding maternal immunization and they could prescribe more often vaccines during pregnancy than their older counterparts.

Despite the relative low response rate in our study, it should be underlined that most published surveys among MCPs were based on a single-center study population, focused only in one vaccine or used only a convenience sample without estimation of response rates (Ishola et al. 2013; Kissin et al. 2011; Lu et al. 2012; Tong et al. 2008). Consequently, and despite the fact our study included younger providers, we consider that our results provide new and valuable information about MCPs' barriers regarding maternal immunization. Additionally, in the Catalan primary care setting, midwives are responsible for the care of pregnant women of low to medium risk, which represents the highest proportion of women under antenatal care (Generalitat de Catalunya. Departament de Salut 2008). In a survey of pregnant women in Barcelona, Spain, 29% said they received the recommendation from their midwife and only 13% said they received it from their ob-gyns (Vilca Yengle et al. 2010). Therefore, special attention should be paid to the vaccination barriers reported by the midwives, as they could have a critical impact on increasing vaccination uptake during pregnancy.

Our study has several strengths. First, we have identified key barriers among MCPs and our results have also shown that these barriers vary according professional category. The concern related to vaccine adverse events was the most important reason for not recommending vaccines among MCPs. However, a higher proportion of midwives compared to ob-gyns agreed with this reason. The second most important reason identified was the lack of experience on prescribing vaccines; more ob-gyns than midwives agreed with that statement, but not significant differences between both groups were found. Silverman et al. have shown that both groups of MCPs agreed that vaccination is outside of the scope of their practice and some of them believed it should be responsibility of the general practitioner (Silverman and Greif 2001). Tong et al. identified as one of the most striking provider barriers the uncertainty about who

bears responsibility for discussion, recommendation, and vaccination (Tong et al. 2008). MCPs in Catalonia could feel they are not the provider responsible of administering vaccines to pregnant women as general practitioners and nurses at primary care practices have historically performed this activity. Although change in beliefs and practices is a long-term process, ob-gyns and midwives must be convinced that pregnant women are a priority population for vaccines. Since a direct recommendation from a HCP has been shown to be the most important factor associated with an increase likelihood of being vaccinated during pregnancy (Blanchard-Rohner et al. 2012; Henninger et al. 2015; Tong et al. 2008), it must be underlined that MCPs are uniquely positioned to provide immunizations for these women and their role as vaccinators should be enhanced. By not offering influenza vaccination to such women, they miss a unique opportunity for prevention. The results of the Internet panel survey for 2014–15 influenza season in US showed that among vaccinated women, 86.8% reported that their providers recommended and offered vaccination; while among unvaccinated women, the percentage was only 42.3% (Ding et al. 2015).

Second, we also provided important data on the MCPs' position regarding the best vaccination strategies. Almost all MCP surveyed agreed to add the vaccine recommendations in the pregnancy booklet. In Catalonia, each pregnant woman receives an official booklet at the beginning of her antenatal care, which comprises all medical check-ups and their results during pregnancy. The need for influenza or pertussis vaccination is not mentioned in this document; however, it would be a good reminder of the importance of immunizations for both MCPs and pregnant women. Additionally, most respondents considered receiving specific training regarding vaccination during pregnancy as the second most important strategy. Therefore, establishing ongoing education will make MCPs feel more comfortable administering vaccinations.

Finally, besides the strategies mentioned by MCPs surveyed in this study, evidence-based practices should be applied to enhance providers' vaccination prescription. Best practices that have been shown to improve immunization rates include reminder/recall systems, efforts to remove administrative barriers to vaccination, use of standing order programs and assessment of practice-level vaccination rates coupled with feedback to staff members (Community Preventive Services Task Force 2014).

## Conclusion

In Catalonia, as in other European countries with a team-based maternity care approach, local policy makers should enhance the vaccinator role of MCPs. Joint discussion and definition of responsibilities regarding maternal vaccination

among ob-gyns and midwives, continuous training, and implementation of practical tools to facilitate vaccine delivery may have a significant impact on vaccination uptakes among pregnant women.

**Acknowledgements** This work was supported by Instituto de Salud Carlos III [PI12/02423] cofinanced by the European Regional Development Fund (ERDF). LMV is a doctorate candidate at Universitat Autònoma de Barcelona.

## Compliance with Ethical Standards

**Conflict of interest** MC has participated in vaccine clinical trials from GSK and Novartis in the past 5 years, and has served on advisory boards for GSK, Pfizer and Novartis. The other authors have no disclosures.

## References

- ACOG Committee Opinion No. 566: Update on immunization and pregnancy: Tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. (2013) *Obstetrics and Gynecology*, 121(6), 1411–1414. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000431054.33593.e3>.
- Amirthalingam, G., Andrews, N., Campbell, H., Ribeiro, S., Kara, E., Donegan, K., ... Ramsay, M. (2014). Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: An observational study. *Lancet*, 384(9953), 1521–1528. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60686-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60686-3).
- Blanchard-Rohner, G., Meier, S., Ryser, J., Schaller, D., Combescure, C., Yudin, M. H., ... Siegrist, C.-A. (2012). Acceptability of maternal immunization against influenza: The critical role of obstetricians. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 25(9), 1800–1809. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.663835>.
- Bödeker, B., Walter, D., Reiter, S., & Wichmann, O. (2014). Cross-sectional study on factors associated with influenza vaccine uptake and pertussis vaccination status among pregnant women in Germany. *Vaccine*, 32(33), 4131–4139. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.007>.
- Cabezas, C., Vilajeliu, A., & Urbiztondo, L. (2016). Impact of pertussis vaccination program in pregnant women in Catalonia (in Spanish). In M. Campins & F. Moraga (Eds.), *Vacunas 2016*. Madrid: Undergraf.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2016). Flu Vaccine Safety and Pregnancy | Seasonal Influenza (Flu) | CDC. Retrieved May 24, 2016, from [http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/qa\\_vacpregnant.htm](http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/qa_vacpregnant.htm).
- Chu, H. Y., & Englund, J. A. (2014). Maternal immunization. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59(4), 560–568. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu327>.
- Community Preventive Services Task Force. (2014). The Community Guide: Increasing Appropriate Vaccination: Immunization Information Systems.
- Ding, H., Black, C. L., Ball, S., Donahue, S., Fink, R. V., Williams, W. W., ... Greby, S. M. (2015). Influenza vaccination coverage among pregnant women—United States, 2014–15 influenza season. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 64(36), 1000–1005. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6436a2>.

- Dodds, L., McNeil, S. A., Fell, D. B., Allen, V. M., Coombs, A., Scott, J., & MacDonald, N. (2007). Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, *176*(4), 463–468. <https://doi.org/10.1503/cmaj.061435>.
- Domínguez, A., Godoy, P., Castilla, J., María Mayoral, J., Soldevila, N., Torner, N., ... Díaz, J. (2014). Knowledge of and attitudes to influenza in unvaccinated primary care physicians and nurses. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, *10*(8), 2378–2386. <https://doi.org/10.4161/hv.29142>.
- Domínguez, A., Godoy, P., Castilla, J., Soldevila, N., Toledo, D., Astray, J., ... Torner, N. (2013). Knowledge of and attitudes to influenza vaccination in healthy primary healthcare workers in Spain, 2011–2012. *PLoS ONE*, *8*(11), e81200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081200>.
- Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. (2008). Pla Estratègic d'Ordenació de Serveis de l'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva.
- Generalitat de Catalunya. Agència de Salut Pública. (2014). Vacunació de les dones embarassades contra la tos ferina a Catalunya. Retrieved from [http://canalsalut.gencat.cat/web/conten/home\\_canal\\_salut/professionals/temes\\_de\\_salut/vacunacions/documentos/arxius/vac\\_tos\\_ferina\\_embarassades\\_170114.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/conten/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vacunacions/documentos/arxius/vac_tos_ferina_embarassades_170114.pdf).
- Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Direcció General de Salut Pública. (2014). Guia tècnica per a la vacunació antigripal estacional 2013. Retrieved from [http://canalsalut.gencat.cat/web/conten/home\\_canal\\_salut/professionals/temes\\_de\\_salut/grip/documents/arxius/guia\\_tecnica\\_campanya\\_antigripal.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/conten/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/grip/documents/arxius/guia_tecnica_campanya_antigripal.pdf).
- Groothuis, J. R., Meiklejohn, G., Lauer, B. A., Levin, M. J., & Rabalais, G. P. (1991). Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product influenza vaccine. *Pediatrics*, *87*(6), 823–828.
- Heninger, M. L., Irving, S. A., Thompson, M., Avalos, L. A., Ball, S. W., Shifflett, P., & Naleway, A. L. (2015). Factors associated with seasonal influenza vaccination in pregnant women. *Journal of Women's Health* (2002), *24*(5), 394–402. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.5105>.
- Ishola, D. A., Permalloo, N., Cordery, R. J., & Anderson, S. R. (2013). Midwives' influenza vaccine uptake and their views on vaccination of pregnant women. *Journal of Public Health (Oxford, England)*, *35*(4), 570–577. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fds109>.
- Jiménez-García, R., Rodríguez-Rieiro, C., Hernandez-Barrera, V., Carasco Garrido, P., López de Andres, A., Esteban-Vasallo, M. D., ... Astray-Mochales, J. (2014). Negative trends from 2008/9 to 2011/12 seasons in influenza vaccination coverages among high risk subjects and health care workers in Spain. *Vaccine*, *32*(3), 350–354. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.040>.
- Kissin, D. M., Power, M. L., Kahn, E. B., Williams, J. L., Jamieson, D. J., MacFarlane, K., ... Callaghan, W. M. (2011). Attitudes and practices of obstetrician-gynecologists regarding influenza vaccination in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, *118*(5), 1074–1080. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182329681>.
- Leddy, M. A., Anderson, B. L., Power, M. L., Gall, S., Gonik, B., & Schulkin, J. (2009). Changes in and current status of obstetrician-gynecologists' knowledge, attitudes, and practice regarding immunization. *Obstetrical & Gynecological Survey*, *64*(12), 823–829. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181c4bbb7>.
- Lee, T., Saskin, R., McArthur, M., & McGeer, A. (2005). Beliefs and practices of Ontario midwives about influenza immunization. *Vaccine*, *23*(13), 1574–1578. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.09.024>.
- Lu, A. B., Halim, A. A., Dendle, C., Kotsanas, D., Giles, M. L., Wallace, E. M., ... Stuart, R. L. (2012). Influenza vaccination uptake amongst pregnant women and maternal care providers is suboptimal. *Vaccine*, *30*(27), 4055–4059. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.012>.
- Lu, P., Bridges, C. B., Euler, G. L., & Singleton, J. A. (2008). Influenza vaccination of recommended adult populations, U.S., 1989–2005. *Vaccine*, *26*(14), 1786–1793. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.01.040>.
- Mereckiene, J., Cotter, S., Nicoll, A., Lopalco, P., Noori, T., & Weber, J. ... VENICE project gatekeepers group, C. (2014). Seasonal influenza immunisation in Europe. Overview of recommendations and vaccination coverage for three seasons: pre-pandemic (2008/09), pandemic (2009/10) and post-pandemic (2010/11). *Eurosurveillance*, *19*(16), 20780. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.16.20780>.
- Moniz, M. H., & Beigi, R. H. (2014). Maternal immunization. Clinical experiences, challenges, and opportunities in vaccine acceptance. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, *10*(9), 2562–2570. <https://doi.org/10.4161/21645515.2014.970901>.
- National Health Service. (n.d.). Whooping cough vaccination in pregnancy.
- Neuzil, K. M., Reed, G. W., Mitchel, E. F., Simonsen, L., & Griffin, M. R. (1998). Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *American Journal of Epidemiology*, *148*(11), 1094–1102.
- Panda, B., Stiller, R., & Panda, A. (2011). Influenza vaccination during pregnancy and factors for lacking compliance with current CDC guidelines. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, *24*(3), 402–406. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.497882>.
- Poehling, K. A., Edwards, K. M., Griffin, M. R., Szilagyi, P. G., Staat, M. A., Iwane, M. K., ... Bridges, C. B. (2013). The burden of influenza in young children, 2004–2009. *Pediatrics*, *131*(2), 207–216. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1255>.
- Public Health England. (2015). Influenza immunisation programme for England. GP patient groups. Data collection survey Season 2014 to 2015. Retrieved from [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/429612/Seasonal\\_Flu\\_GP\\_Patient\\_Groups\\_Annual\\_Report\\_2014\\_15.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/429612/Seasonal_Flu_GP_Patient_Groups_Annual_Report_2014_15.pdf).
- R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. (n.d.). Retrieved from <http://www.r-project.org/>.
- Regan, A. K., Mak, D. B., Hauck, Y. L., Gibbs, R., Tracey, L., & Effler, P. V. (2016). Trends in seasonal influenza vaccine uptake during pregnancy in Western Australia: Implications for midwives. *Women and Birth: Journal of the Australian College of Midwives*. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2016.01.009>.
- Silverman, N. S., & Greif, A. (2001). Influenza vaccination during pregnancy. Patients' and physicians' attitudes. *The Journal of Reproductive Medicine*, *46*(11), 989–994.
- Siston, A. M., Rasmussen, S. A., Honein, M. A., Fry, A. M., Seib, K., Callaghan, W. M., ... Jamieson, D. J. (2010). Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*, *303*(15), 1517–1525. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.479>.
- Sočan, M., Erčulj, V., & Lajovic, J. (2013). Knowledge and attitudes on pandemic and seasonal influenza vaccination among Slovenian physicians and dentists. *European Journal of Public Health*, *23*(1), 92–97. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cks006>.
- Tong, A., Biringer, A., Ofner-Agostini, M., Upshur, R., & McGeer, A. (2008). A cross-sectional study of maternity care providers' and women's knowledge, attitudes, and behaviours towards influenza vaccination during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, *30*(5), 404–410. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32825-0](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32825-0).

- Torner, N., Godoy, P., Soldevila, N., Toledo, D., Rius, C., & Domínguez, A. (2016). [Primary health care professionals attitudes towards influenza immunization in Catalonia]. *Atención Primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia Y Comunitaria*, 48(3), 192–199. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.09.014>.
- Vilca, L. M., Verma, A., Buckeridge, D., & Campins, M. (2017). A population-based analysis of predictors of influenza vaccination uptake in pregnant women: The effect of gestational and calendar time. *Preventive Medicine*, 99, 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.02.010>.
- Vilca Yengle, L. M., Campins Martí, M., Cabero Roura, L., Rodrigo Pendás, J. A., Martínez Gómez, X., Hermosilla Pérez, E., & Vaqué Rafart, J. (2010). Influenza vaccination in pregnant women. Coverage, practices and knowledge among obstetricians. *Medicina Clínica*, 134(4), 146–151. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.10.004>.
- Wallis, D. H., Chin, J. L., & Sur, D. K. (2004). Influenza vaccination in pregnancy: Current practices in a suburban community. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 17(4), 287–291.
- Wilson, R. J., Paterson, P., Jarrett, C., & Larson, H. J. (2015). Understanding factors influencing vaccination acceptance during pregnancy globally: A literature review. *Vaccine*. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.046>.
- Yuen, C., & Tarrant, M. (2014). Determinants of uptake of influenza vaccination among pregnant women—a systematic review. *Vaccine*, 32(36), 4602–4613. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.067>.
- Zaman, K., Roy, E., Arifeen, S. E., Rahman, M., Raqib, R., Wilson, E., ... Steinhoff, M. C. (2008). Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *The New England Journal of Medicine*, 359(15), 1555–1564. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708630>.

### **Artículo 3**

**Vilca LM**, Verma A, Bonati M, Campins M. Impact of influenza on outpatient visits and hospitalizations among pregnant women in Catalonia, Spain. *J Infect.* 2018 Jul 5. pii: S0163-4453(18)30211-1. doi: 10.1016/j.jinf.2018.06.015. [Epub ahead of print]

El tercer artículo corresponde al tercer objetivo de esta tesis doctoral por compendio de publicaciones: estimar la morbilidad asociada a la gripe en las gestantes de Cataluña que realizaban el control prenatal en los servicios de ASSIR del ICS durante las temporadas gripales de 2008-2009 a 2012-2013. Los resultados principales se describen a continuación.

#### **• Descripción de la cohorte de estudio**

Durante las cinco temporadas de gripe incluidas en este estudio, de 2008-2009 a 2012-2013, el número total de gestantes analizadas ascendió a 200.667. Las mujeres con comorbilidad fueron 26.221 (13,1%): 9875 (4,9%) con diabetes gestacional, 7683 (3,9%) con asma, 1780 (0,9%) con enfermedad cardíaca crónica, 811 (0,4%) con alguna enfermedad respiratoria crónica distinta del asma y 8409 (4,2%) con otro tipo de patología que aumentaba el riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la gripe. Las características clínicas y demográficas de la cohorte de estudio se muestran en la tabla 1 del artículo 3. Los embarazos incluidos en cada una de las campañas de gripe estacional entre 2008-2009 y 2012-2013 fueron 51.708, 51.077, 50.953, 48.620 y 44.958, respectivamente. El número de embarazos incluidos en la campaña de vacunación de gripe pandémica de 2009 fue de 45.259. Durante el periodo de estudio, las mujeres embarazadas incluidas realizaron 12.208 consultas ambulatorias y hubo 89 hospitalizaciones, mientras que las cifras en mujeres no embarazadas (la misma cohorte de mujeres un año antes del embarazo)

fueron 13.117 y 120, respectivamente. El tiempo total de seguimiento en la cohorte de estudio para las consultas ambulatorias ascendió a 4.109.035 mujeres-mes. En lo que respecta a las hospitalizaciones, el periodo de seguimiento ascendió a 4.138.469 mujeres-mes, de las cuales el 17,3% correspondió a la temporada de gripe epidémica, el 35,3% a la temporada de gripe no epidémica y el 47,4% a la temporada de no gripe.

- **Tasas de visitas ambulatorias atribuibles a la gripe en la cohorte de estudio**

Durante el periodo de estudio, las tasas de visitas ambulatorias por enfermedad respiratoria o cardiovascular fueron más altas durante la temporada de gripe epidémica que en las temporadas de gripe no epidémica y la temporada de no gripe, tanto en la cohorte de embarazadas como en las mujeres no embarazadas (la misma cohorte de gestantes un año antes del embarazo). En la tabla 2 del artículo 3 se muestran las tasas de visitas ambulatorias en mujeres embarazadas según el trimestre gestacional y en mujeres no embarazadas durante todos los periodos del estudio.

En las temporadas de gripe epidémica, las tasas de visitas ambulatorias fueron significativamente más altas durante el primer y el segundo trimestres del embarazo (131 y 153 visitas por 10.000 mujeres-mes, respectivamente) en comparación con la tasa en mujeres no gestantes (113,2 visitas por 10.000 mujeres-mes). Asimismo, las tasas de visitas ambulatorias en gestantes con comorbilidad en comparación con las de gestantes sanas resultaron más altas en todos los periodos de estudio, pero principalmente durante las temporadas de gripe epidémica, como se muestra en la figura 1 del artículo 3. Durante la temporada de gripe epidémica, las mujeres embarazadas con comorbilidad durante el primer y el segundo trimestres de gestación presentaron las tasas más altas de visitas ambulatorias (176,9 y 193,9 visitas por 10.000 mujeres-mes, respectivamente), en comparación con las mujeres con comorbilidad no embarazadas (157 visitas por 10.000 mujeres-mes).

- **Tasas de hospitalizaciones atribuibles a la gripe en la cohorte de estudio**

Durante el periodo de estudio, las tasas de hospitalizaciones por enfermedad respiratoria o cardiovascular fueron más altas durante la temporada de gripe epidémica en comparación con las temporadas de gripe no epidémica y la temporada de no gripe, tanto en la cohorte de embarazadas como en las mujeres no embarazadas (la misma cohorte de gestantes un año antes del embarazo). En la tabla 4 del artículo 3 se muestran las tasas de hospitalizaciones en mujeres embarazadas según el trimestre gestacional y en mujeres no embarazadas durante todos los periodos del estudio.

En la temporada de gripe epidémica, la tasa de hospitalizaciones por enfermedad respiratoria o cardiovascular fue significativamente más alta en las gestantes durante el tercer trimestre de embarazo (1,6 admisiones por 10.000 mujeres-mes) que en las mujeres no gestantes (0,8 admisiones por 10.000 mujeres-mes).

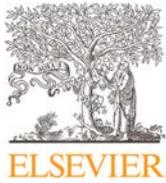
- **Predictores de visitas ambulatorias y de hospitalizaciones por enfermedades respiratorias y cardiovasculares en la cohorte de estudio**

Para las temporadas de gripe epidémica, las variables asociadas con una tasa más alta de visitas ambulatorias fueron el primer y el segundo trimestres del embarazo (razón de tasas de incidencia ajustada [RTIa]: 1,17, IC95%: 1,10-1,23, y RTIa: 1,36, IC95%: 1,28-1,43) y presentar comorbilidad (RTIa: 1,28; IC95%: 1,21-1,36). En contraste, hubo menos visitas ambulatorias en mujeres inmigrantes (RTIa: 0,57; IC95%: 0,54-0,60) y durante la temporada de gripe pandémica (RTIa: 0,87; IC95%: 0,82-0,92). Las RTI crudas y ajustadas de todas las covariables en relación con las visitas ambulatorias durante la temporada de gripe epidémica se muestran en la tabla 3 del artículo 3.

Para las temporadas de gripe epidémica, las variables asociadas con una tasa más alta de hospitalizaciones fueron el tercer trimestre del embarazo (RTIa: 1,85; IC95%: 1,01-3,39), tener comorbilidad (RTIa: 1,93; IC95%: 1,10-3,38), vivir en una zona rural (RTIa: 2,01; IC95%: 1,24-3,28) y la temporada de gripe pandémica (RTIa: 2,90; IC95%: 1,81-4,64). Las RTI crudas y ajustadas de todas las covariables en relación con las hospitalizaciones durante la temporada de gripe epidémica se muestran en la tabla 5 del artículo 3.

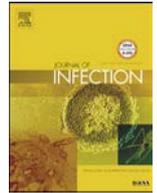
- **Conclusiones**

Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de eventos clínicos asociados con la gripe, visitas ambulatorias y hospitalizaciones, en comparación con las mujeres no embarazadas; y sustentan la recomendación vigente de administrar la vacuna antigripal a las gestantes en cualquier trimestre del embarazo.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jinf](http://www.elsevier.com/locate/jinf)

## Impact of influenza on outpatient visits and hospitalizations among pregnant women in Catalonia, Spain

Luz Maria Vilca<sup>a,\*</sup>, Aman Verma<sup>b</sup>, Maurizio Bonati<sup>c</sup>, Magda Campins<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Preventive Medicine and Epidemiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, 119-129 Passeig Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Clinical & Health Informatics Research Group, Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, 1140 Pine Avenue West, H3A1A3 Montreal, Canada

<sup>c</sup> Laboratory for Mother and Child Health, Department of Public Health, IRCCS- Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Via La Masa 19, 20156 Milan, Italy

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Accepted 26 June 2018

Available online xxx

#### Keywords:

Influenza

Pregnancy

Pregnancy trimesters

Outpatient visit

Hospitalization

Comorbidity

### SUMMARY

**Objective:** To estimate outpatient visits and hospitalization rates due to cardiopulmonary illness attributable to influenza from 2008–09 to 2012–13 in a large cohort of pregnant women from Catalonia, Spain.

**Methods:** We estimated the event rates occurring during influenza epidemic, influenza non-epidemic and non-influenza seasons, and by pregnancy status (one year before pregnancy, first, second and third trimester). We fitted quasi-Poisson models in order to identify the variables associated to higher event rates.

**Results:** During influenza epidemic seasons, pregnant women in their second trimester had the highest rates of outpatient visits (153 per 10,000 women-months). An increased risk of outpatient visits was associated to first or second trimester (adjusted rate ratio (aRR)= 1.17; 95% CI, 1.10–1.23 and aRR, 1.36; 95% CI, 1.28–1.43, respectively) and having any comorbidity (aRR= 1.28; 95% CI, 1.21–1.36). Women during third trimester had the highest rates of hospitalizations (1.60 per 10,000 women-months), and an increased risk of hospitalization was significantly associated to third trimester (aRR, 1.85; 95% CI, 1.01–3.39), having any comorbidity (aRR, 1.93; 95% CI, 1.10–3.41) and the pandemic influenza season (aRR, 2.90 (1.81; 95% CI, 1.81–4.64).

**Conclusion:** Our findings provide significant information regarding influenza burden of disease among pregnant women.

© 2018 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Introduction

During influenza pandemics, pregnant women are at high risk of influenza-associated severe disease. High rates of secondary bacterial pneumonia and a higher case fatality rate than the general population have been documented among pregnant women during the 1918–19 and 1957–58 influenza pandemics.<sup>1–3</sup> A pooled international analysis conducted during the 2009 H1N1 influenza A pandemic has shown that pregnant women – mainly in the third trimester – suffered a higher incidence of hospitalization than non-pregnant women of childbearing age.<sup>4</sup> Additionally, pregnancy was associated with a higher risk of intensive care unit admission and

mortality during the last pandemic.<sup>5–7</sup> With regards to the burden of disease during inter-pandemic influenza seasons, there has been a high variability across countries. Most of the current available evidence for seasonal influenza-associated severe disease among pregnant women is based on administrative database studies from USA and Canada that were conducted prior to the last influenza pandemic.<sup>8–12</sup> In those studies a higher risk of hospitalizations related to influenza among healthy women was observed in the second half of uncomplicated pregnancy, and earlier among pregnant women with comorbidities.<sup>13</sup> However, only a modest increase in the risk of outpatient visits due to influenza during pregnancy has been observed,<sup>14</sup> and one study identified an increasing incidence of influenza-like illness episodes as the pregnancy stage progresses.<sup>15</sup>

In Europe, there has recently been a shift in vaccination policies, with 22 countries recommending immunization to all pregnant women in the 2010/11 influenza season as opposed to 16

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [draluzmaria@gmail.com](mailto:draluzmaria@gmail.com), [luzmaria.vilca@e-campus.uab.cat](mailto:luzmaria.vilca@e-campus.uab.cat) (L.M. Vilca).

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.06.015>

0163-4453/© 2018 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article as: L.M. Vilca et al., Impact of influenza on outpatient visits and hospitalizations among pregnant women in Catalonia, Spain, Journal of Infection (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.06.015>

in 2009/2010 pandemic season.<sup>16</sup> These vaccine recommendations have been mostly based on data from studies conducted in non-European countries. Therefore, the European Center for Disease Prevention and Control has highlighted that more evidence from large European cohort studies is needed.<sup>17</sup> Moreover, the scarce population-based European studies analyzing the effect of inter-pandemic influenza on pregnant women and the different modeling strategies utilized make it difficult to assess the true burden of disease in this continent.<sup>18,19</sup> Both hospitalization and medical outpatient visit data among pregnant vs. non-pregnant women should be assessed in order to have a better understanding of the burden of influenza during pregnancy. Consequently, the aim of our study is to estimate and compare the outpatient visit and hospitalization rates due to respiratory and cardiovascular illness attributable to influenza, in a large cohort of pregnant women in Catalonia, Spain, during four inter-pandemic and the pandemic influenza season from 2008–09 to 2012–13.

## Methods

### Study design

Population-based retrospective cohort study.

### Data source

A detailed description of data source is provided elsewhere.<sup>20</sup> Briefly, data were obtained from the Catalan Institute of Health (ICS) primary care electronic health record (eCAP) among pregnant women undergoing prenatal care at “Attention to Sexual and Reproductive Health” (ASSIR) Units. The Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) provided the anonymized data files for this study. The SIDIAP files were also linked to the data included in the Spanish Minimum Basic Data Set (CMBD) for hospital discharges to obtain information on hospitalizations for each pregnant woman included in the study. The Ethics Committee of Vall d’Hebron Hospital approved the study protocol, and a waiver of informed consent was granted due to the anonymized nature of data.

### Study population

A pregnant woman with a “pregnancy confirmed” code in eCAP and with at least one antenatal visit was eligible for the study population. Pregnant women who had their last menstrual period (LMP) preceding pregnancy between March 31st, 2008 to March 31st, 2013 were included in the study cohort.

### Study outcomes

For each woman in the cohort, we measured two clinical events: the number of outpatient visits and the hospitalizations due to respiratory and cardiovascular illness. The list of International Classification of Diseases (ICD) codes used to classify outpatient visits and hospitalizations was adapted from those used by Neuzil et al.<sup>10</sup> and is available in online Supplemental Appendix 1. To be conservative, we excluded respiratory and cardiovascular hospitalizations that resulted in a delivery. For each pregnancy, we included only the first respiratory or cardiovascular outpatient visit or non-delivery hospitalization. According historic pandemic and seasonal influenza data, cardiopulmonary outcomes are the most frequent clinical events associated to influenza among healthy pregnant women and pregnant women with any comorbidity.<sup>12,21–23</sup>

### Season definitions

Using the surveillance data from the Catalan Sentinel Surveillance Network (PIDIRAC), the influenza seasons were defined by the dates of the first and last isolation of influenza virus in Catalonia and then divided into 2 periods: epidemic and non-epidemic. The influenza epidemic season was defined as the period of each influenza season when the number of influenza-like illness cases was over the epidemic threshold. The influenza non-epidemic season was defined as the period between the start of the influenza season and the start of the influenza epidemic season and between the end of the epidemic season and the end of the influenza season. Finally, the non-influenza period was defined as the period between the end of each influenza season until the start of the following influenza season.

### Pregnancy trimesters and study variables

Gestational age was calculated as the time between the last menstrual period (LMP) and the end of pregnancy, as registered in eCAP. Gestational trimesters were divided as follows: first, from 0 to 13 weeks; second, from 14 to 27 weeks; and third, from 28 to 40 weeks.

The following variables were considered as potential confounders of the study outcomes (outpatient visits and hospitalization rates): maternal age (< 25, 25–34 and ≥ 35 years), parity (primiparous/multiparous), presence of comorbidities (yes/no), country of origin (Spanish or immigrant), residence (urban, rural), smoking status (non-smoker, former smoker, smoker), pre-pregnancy body mass index (< 30, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), and study season (influenza epidemic, influenza non epidemic and non-influenza seasons). A pregnant woman was categorized as high-risk if she had an underlying medical condition that increased her risk for influenza-associated cardiopulmonary illness irrespective of her pregnancy status. The ICD codes, 10th revision, used to categorize these high-risk women is specified elsewhere.<sup>20</sup> For the analysis of clinical events during the influenza epidemic season, the covariate year was also included to evaluate the effect of the pandemic season versus non-pandemic seasons. All factors were coded as categorical variables and where missing data existed, a separate “unknown” category was created to identify these women in the models.

### Data analysis

The study cohort was designed to estimate the number of clinical events (outpatient visits or hospitalizations) occurring during each of the 3 defined study periods (influenza epidemic, influenza non-epidemic, and non-influenza season) and by pregnancy status (one year before pregnancy, first, second or third gestational trimester). To estimate the season-specific event rates, we divided the number of events in each season by the woman-months in each season. To estimate the trimester-season-specific rates, we divided the number of events in each trimester-season by the duration a woman spent in each trimester-season. To compare the event rates among pregnant and non-pregnant women, we estimated the rates of clinical events during the year before pregnancy for the same cohort of women. To compare the event rates across seasons, pregnancy status and the presence of comorbidities (healthy pregnant women versus pregnant women with any comorbidity), we computed crude rate ratios.

We also fit multivariate quasi-Poisson regression models, with the clinical event as the outcome and season as the independent variable of interest, to compute adjusted rate ratios (aRR) with 95% confidence intervals (CIs). The covariates that were statistically significant ( $p$ -value ≤ 0.05) in a univariate analysis or that were

**Table 1**

Demographic and clinical characteristics of the study cohort of pregnant women from Catalonia, Spain.

Demographic and clinical characteristics	No. (%) of women N = 200,667
Age group (years)	
< 25	33,676 (16.8)
25–34	120,989 (60.3)
≥ 35	46,002 (22.9)
Citizenship	
Spanish	83,153 (41.4)
Immigrant	69,592 (34.7)
Unknown	47,922 (23.9)
Comorbidity	
No	174,446 (86.9)
Yes	26,221 (13.1)
Parity	
Primiparous	149,571 (74.5)
Multiparous	51,011 (25.4)
Unknown	85 (0.1)
Residence	
Urban area	139,756 (69.6)
Rural area	45,458 (22.7)
Unknown	15,453 (7.7)
Body Mass Index	
< 30	84,852 (42.3)
≥ 30	16,697 (8.3)
Unknown	99,118 (49.4)
Smoking status	
Non-smoker	61,007 (30.4)
Smoker	38,060 (19.0)
Ex-smoker	10,901 (5.4)
Unknown	90,699 (45.2)

Note: The study cohort included all women with last menstrual period from March 31st, 2008 to March 31st, 2013.

thought to be important confounders were considered for inclusion in the multivariate regression model. Similarly, we fit quasi-Poisson models restricted to the influenza epidemic season with pregnancy status (non-pregnant, first, second, or third trimester) as the independent variable of interest. Since the outcomes for women with more than one pregnancy during the study period are not independent and as any woman who was pregnant along different influenza seasons counted more than once, generalized estimating equations were used to generate unbiased standard errors and 95% CI. All statistical analyses were conducted using R version 3.2.3.<sup>24</sup>

## Results

During the study period there were 200,667 pregnant women, of whom 26,221 (13.1%) had a medical comorbidity. Among these high-risk women, 9875 (4.9%) had gestational diabetes, 7683 (3.9%) had asthma, 1780 (0.9%) had a chronic cardiac condition, 811 (0.4%), had a chronic respiratory condition diverse than asthma, and 8409 (4.2%) had another chronic health condition putting them on a high-risk influenza group irrespective of their pregnancy status. The baseline characteristics of the cohort are shown in Table 1. During the entire study period a total of 25,325 outpatient visits and 209 hospitalizations due to respiratory or cardiovascular illness were observed. Pregnant women registered 12,208 outpatient visits and 89 hospitalizations, while figures for non-pregnant women (the same cohort of women one year before pregnancy) were 13,117 and 120, respectively. There were 4,109,035 women-months of follow-up for outpatient visits and 4,138,469 women-months for hospitalizations, of which 17.3% were during the influenza epidemic season, 35.3% during the influenza non-epidemic season, and 47.4% during the non-influenza season.

## Outpatient visit rates

The incidence of outpatient visits due to respiratory and cardiovascular illness was higher during the influenza epidemic seasons compared to influenza non-epidemic or non-influenza seasons (Table 2). Pregnant women in their second trimester had the highest rates of visits, with 153 visits per 10,000 women-months (vpwm) (95% CI, 146.1–160.2) during influenza epidemic seasons compared to 77.2 vpwm (95% CI, 73.8–80.7) and 40.5 (95% CI, 38.2–42.9) vpwm during the influenza non-epidemic and non-influenza seasons, respectively. During the second trimester, the aRR of outpatient visits during the influenza epidemic seasons versus non-influenza seasons was 3.8 (95% CI, 3.52–4.08).

Outpatient visit rates among pregnant women with any comorbidity surpassed the rates obtained for their healthy counterparts in all study seasons, specially during influenza epidemic seasons (Fig. 1). For all seasons of the study, the covariates associated with higher rates of outpatient visits were: influenza season (aRR = 3.52; 95% CI, 3.41–3.63), presence of comorbidity (aRR = 1.33; 95% CI, 1.28–1.37) and second trimester (aRR = 1.19; 95% CI, 1.15–1.23). Additionally, first trimester and being between 25 to 34 years old were marginally associated with higher visit rates (aRR = 1.04; 95% CI, 1.01–1.08 and aRR, 1.08, 95% CI, 1.04–1.11, respectively). Immigrant women had fewer visits rates than Spanish women (aRR = 0.59, 95% CI, 0.57–0.61).

During the influenza epidemic seasons, pregnant women had more outpatient visits, 132.3 vpwm (95% CI, 128.5–136.1) compared to 113.2 vpwm (95% CI, 109.8–116.7) one year before pregnancy. According to the gestational trimester, women during their first and second trimester had more visits than non-pregnant women with 136.1 and 153 vpwm, respectively (aRR first trimester = 1.18; 95% CI, 1.11–1.25 and aRR second trimester = 1.38; 95% CI, 1.30–1.47). Also, women with comorbidities had 176.9 and 193.9 vpwm during their first and second gestational trimester, respectively compared to 157 vpwm during the year before pregnancy (aRR first trimester = 1.13; 95% CI, 0.98–1.29 and aRR second trimester = 1.23; 95% CI, 1.07–1.41). In the multivariate quasi-Poisson model for the influenza epidemic seasons, the variables associated with higher outpatient visit rates were being in the first and second trimester (aRR = 1.17; 95% CI, 1.10–1.23 and aRR, 1.36; 95% CI, 1.28–1.43, respectively) and having a chronic health condition (aRR = 1.28 (95% CI, 1.21–1.36). In contrast, lower rates of outpatient visits were observed among immigrant women (aRR = 0.57; 95% CI, 0.54–0.60) and during pandemic season (aRR = 0.87; 95% CI, 0.82–0.92). Crude and adjusted rate ratios of outpatient visits for all covariates during the influenza epidemic seasons are shown in Table 3.

## Hospitalization rates

Women in the study cohort were hospitalized more often during the influenza epidemic seasons than during influenza non-epidemic or non-influenza seasons. Pregnant women during the third gestational trimester had the highest rates of admissions, 1.60 hospitalizations per 10,000 women-months (hpwm) (95% CI, 0.95–2.54) during influenza epidemic seasons versus 0.35 (95% CI, 0.15–0.70) and 0.44 (95% CI, 0.22–0.78) hpwm during influenza non-epidemic and non-influenza seasons, respectively (Table 4). In the multivariate quasi-Poisson model for all seasons of the study, higher hospitalization rates were associated with influenza epidemic seasons (aRR, 3.28; 95% CI, 2.25–4.77), having any comorbidity (aRR, 2.32; 95% CI, 1.69–3.17), and being multiparous (aRR, 1.36; 95% CI, 1.02–1.80).

During the 5 influenza epidemic seasons from 2008–09 to 2012–13, there were 43 hospitalizations among pregnant women. The hospital admission rate among pregnant women was 1.21 hpwm

**Table 2**

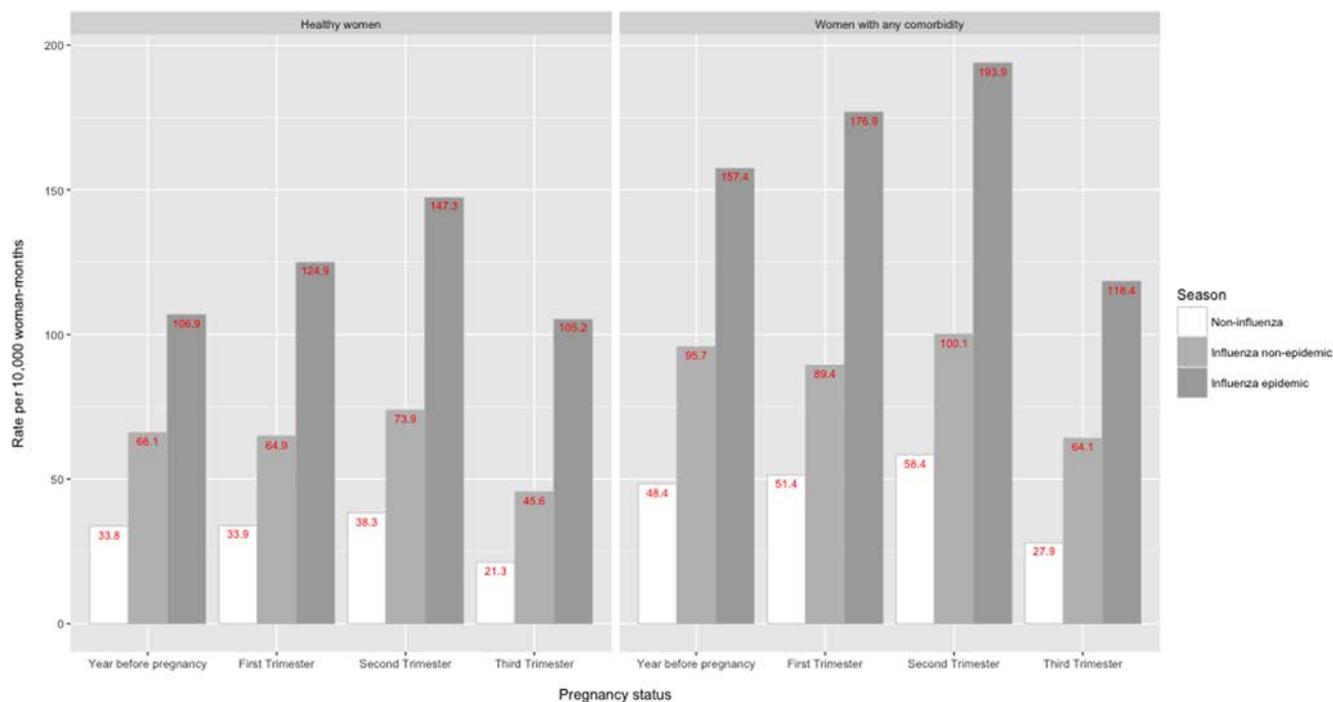
Outpatient visits because of respiratory and cardiovascular illness during non-influenza, influenza non-epidemic and influenza epidemic seasons in the year before pregnancy and during pregnancy.

Pregnancy status/Season	No. of visits	Rate per 10000 women-months	Rate ratio (95% CI)*
Year before pregnancy			
Non-influenza	3916	35.6	1.00
Influenza non-epidemic	5135	70.0	<b>1.96 (1.88–2.04)</b>
Influenza epidemic	4066	113.2	<b>3.18 (3.04–3.32)</b>
First trimester			
Non-influenza	1197	36.0	1.00
Influenza non-epidemic	1835	68.2	<b>1.89 (1.76–2.04)</b>
Influenza epidemic	1735	131.6	<b>3.66 (3.40–3.94)</b>
Second trimester			
Non-influenza	1165	40.5	1.00
Influenza non-epidemic	1937	77.2	<b>1.91 (1.78–2.05)</b>
Influenza epidemic	1825	153.0	<b>3.79 (3.52–4.08)</b>
Third Trimester			
Non-influenza	506	22.2	1.00
Influenza non-epidemic	948	47.9	<b>2.15 (1.93–2.40)</b>
Influenza epidemic	1060	106.8	<b>4.79 (4.31–5.32)</b>

Note: CI = confidence interval

During influenza non-epidemic and influenza epidemic seasons compared to outpatient visits during non-influenza season. Rates ratios were adjusted for: age, citizenship, parity, comorbidity and residence.

\* Rate ratio of outpatient visits by pregnancy status (year before pregnancy or gestational trimester)



**Fig. 1.** Outpatient visit rates due to cardiorespiratory illness by pregnancy status and by study seasons among healthy women and women with comorbidities among the study cohort. The highest rates of outpatient visits were among pregnant women with comorbidities in their second gestational trimester and during the influenza epidemic season.

(95% CI, 0.89–1.62) compared to 0.83 hpwm (95% CI, 0.57–1.16), among women one year before pregnancy. According to gestational trimester the rates were 0.83 (95% CI, 0.43–1.44), 1.32 (95% CI, 0.78–2.10) and 1.60 (95% CI, 0.95–2.54) hpwm during first, second and third trimester, respectively. In the final multivariate model for the influenza epidemic seasons, the covariates associated with an increased risk of hospitalization were: third gestational trimester (aRR, 1.85; 95% CI, 1.01–3.39), presence of any comorbidity (aRR, 1.93; 95% CI, 1.10–3.41), living in a rural area (aRR, 1.99; 95% CI, 1.22–3.22), and the pandemic season (aRR, 2.90 (1.81; 95% CI, 1.81–4.64). Crude and adjusted rate ratios of hospitalizations for all covariates during the influenza epidemic seasons are shown in Table 5.

## Discussion

The results of this population-based study show that pregnant women in any trimester of pregnancy are at increased risk of respiratory and cardiovascular illness attributable to influenza compared to non-pregnant women. During the influenza epidemic seasons, pregnant women were more likely to have an outpatient visit due to respiratory or cardiovascular illness during their first and second trimester, and were also more likely to be hospitalized due to respiratory and cardiovascular illness during their third trimester than a year before their pregnancy.

We identified an increased risk of outpatient visits due to cardiopulmonary illness among pregnant women in their first (1.17

**Table 3**

Rate ratios and 95% confidence intervals of outpatient visits because of respiratory and cardiovascular illness among the study cohort during the influenza epidemic seasons.

Covariates	No. of visits (N = 8686)	Crude rate ratio (95% CI)	Adjusted rate ratio* (95% CI)
Pregnancy status			
Non-pregnant <sup>a</sup>	4066	Ref.	Ref.
First trimester	1735	1.16 (1.10–1.23)	<b>1.17 (1.10–1.23)</b>
Second trimester	1825	1.35 (1.28–1.43)	<b>1.36 (1.28–1.43)</b>
Third trimester	1060	0.94 (0.88–1.01)	0.94 (0.88–1.01)
Age group (years)			
< 25	1214	Ref.	Ref.
25–34	5499	1.30 (1.22–1.38)	<b>1.15 (1.08–1.23)</b>
≥ 35	1973	1.32 (1.23–1.42)	<b>1.12 (1.04–1.20)</b>
Citizenship			
Spanish	4462	Ref.	Ref.
Immigrant	2528	0.55 (0.52–0.58)	<b>0.57 (0.54–0.60)</b>
Unknown	2360	0.82 (0.78–0.86)	0.85 (0.81–0.89)
Comorbidity			
No	7248	Ref.	Ref.
Yes	1438	1.39 (1.31–1.47)	<b>1.28 (1.21–1.36)</b>
Parity			
Primiparous	6096	Ref.	Ref.
Multiparous	2586	1.06 (1.02–1.11)	<b>1.06 (1.02–1.12)</b>
Unknown	4	1.04 (0.39–2.77)	1.10 (0.41–2.92)
Residence			
Urban area	6242	Ref.	Ref.
Rural area	2167	1.05 (1.00–1.11)	1.04 (0.99–1.09)
Unknown	277	0.41 (0.36–0.46)	0.42 (0.38–0.48)
Influenza season <sup>b</sup>			
Non-Pandemic	7389	Ref.	Ref.
Pandemic	1297	0.87 (0.82–0.92)	<b>0.87 (0.82–0.92)</b>

Note: Ref, reference category; CI, confidence interval

<sup>a</sup> Non-pregnant women: the same study cohort of pregnant women one year before pregnancy.

<sup>b</sup> Non-pandemic: 2008–09, 2010–11, 2011–12 and 2012–13 influenza seasons; pandemic: 2009–10 influenza season.

\* Variables included in the final quasi-Poisson model: age group, pregnancy status, comorbidity, citizenship, parity, residence and influenza season.

**Table 4**

Hospitalizations because of respiratory and cardiovascular illness during non-influenza, influenza non-epidemic and influenza epidemic seasons in the year before pregnancy and during pregnancy.

Pregnancy status/Season	No. of hospitalizations	Rate per 10,000 women-months	Rate ratio (95%CI)*
Year before pregnancy			
Non-influenza	38	0.34	1.00
Influenza non-epidemic	52	0.71	<b>2.04 (1.34–3.09)</b>
Influenza epidemic	30	0.83	<b>2.41 (1.50–3.89)</b>
First trimester			
Non-influenza	8	0.24	1.00
Influenza non-epidemic	5	0.18	0.77 (0.25–2.34)
Influenza epidemic	11	0.83	<b>3.45 (1.39–8.54)</b>
Second trimester			
Non-influenza	5	0.15	1.00
Influenza non-epidemic	11	0.44	2.52 (0.88–7.27)
Influenza epidemic	16	1.32	<b>7.72 (2.82–21.1)</b>
Third Trimester			
Non-influenza	10	0.43	1.00
Influenza non-epidemic	7	0.35	0.81 (0.31–2.12)
Influenza epidemic	16	1.60	<b>3.66 (1.65–8.12)</b>

Note: CI = confidence interval

\* Rate ratio of hospitalizations by pregnancy status (year before pregnancy or any gestational trimester) during influenza non-epidemic and influenza epidemic seasons compared to hospitalizations during non-influenza season. Rates ratio were adjusted for: age, parity, comorbidity and residence.

aRR; 95% CI, 1.10–1.23) and second gestational trimester (1.36 aRR; 95% CI, 1.28–1.43) during the influenza epidemic seasons. In contrast, in a Canadian study, Dodds et al. did not find any association between higher outpatient visit rates and pregnancy.<sup>9</sup> However, Mullooly et al., who studied four epidemic influenza periods in US, did identify an excess of medical visits for acute respiratory disease but only during one influenza season. Unfortunately, in this study these medical visits rates were not stratified by gestational trimester.<sup>14</sup> To our knowledge, our study is the first European re-

port estimating the excess of outpatient visits attributable to influenza among pregnant women.

During the third trimester, compared to non-pregnant women, we observed a significantly increased risk of hospitalizations (1.85 aRR; 95% CI, 1.01–3.39) but not outpatient visits (aRR: 0.94; 95% CI, 0.88–1.01). We hypothesize that women in the last stage of pregnancy could have shown a more severe clinical course of influenza-associated disease or, alternatively, that any diagnosis of cardiopulmonary illness during the last weeks of pregnancy might be

**Table 5**

Rate ratios and 95% confidence intervals of hospitalizations because of respiratory and cardiovascular illness among the study cohort during the influenza epidemic seasons.

Covariates	No. of hospitalizations (N = 73)	Crude rate ratio (95% CI)	Adjusted rate ratio* (95% CI)
<b>Pregnancy status</b>			
Non-pregnant <sup>a</sup>	30	Ref.	Ref.
First trimester	11	1.00 (0.50–2.00)	0.97 (0.49–1.94)
Second trimester	16	1.60 (0.87–2.94)	1.56 (0.85–2.86)
Third trimester	16	<b>1.93 (1.05–3.55)</b>	<b>1.85 (1.01–3.39)</b>
<b>Age group (years)</b>			
< 25	10	Ref.	Ref.
25–34	44	1.26 (0.63–2.50)	1.19 (0.57–2.47)
≥ 35	19	1.54 (0.72–3.32)	1.42 (0.62–3.24)
<b>Citizenship</b>			
Spanish	32	Ref.	Ref.
Immigrant	24	0.87 (0.51–1.48)	0.94 (0.54–1.64)
Unknown	17	0.92 (0.51–1.66)	0.85 (0.46–1.55)
<b>Comorbidity</b>			
No	57	Ref.	Ref.
Yes	16	<b>1.95 (1.12–3.40)</b>	<b>1.93 (1.10–3.38)</b>
<b>Parity</b>			
Primiparous	49	Ref.	Ref.
Multiparous	24	1.23 (0.75–2.00)	1.24 (0.76–2.01)
Unknown	0	Inf.	Inf.
<b>Residence</b>			
Urban Area	41	Ref.	Ref.
Rural Area	27	<b>2.00 (1.23–3.24)</b>	<b>2.01 (1.24–3.28)</b>
Unknown	5	1.13 (0.45–2.85)	1.22 (0.47–3.17)
<b>Influenza season<sup>b</sup></b>			
Non-pandemic	46	Ref.	Ref.
Pandemic	27	<b>2.91 (1.81–4.68)</b>	<b>2.90 (1.81–4.64)</b>

Note: Ref, reference category; CI, confidence interval

<sup>a</sup> Non-pregnant women: the same study cohort of pregnant women one year before pregnancy.

<sup>b</sup> Non-pandemic: 2008–09, 2010–11, 2011–12 and 2012–13 influenza seasons; pandemic: 2009–10 influenza season.

\* Variables included in the final quasi-Poisson model: pregnancy status, age group, citizenship, comorbidity, parity, residence and influenza season.

perceived as a potential high-risk event and that health-care professionals encouraged women to receive hospital attention for precautionary reasons. A UK study showed that pregnant women with influenza had similar risk of influenza-related consultation with a general practitioner during their first, second and third trimesters, but approximately twice the risk of hospitalization during their third trimester.<sup>19</sup> Population-based studies of pregnant women in North America have reported higher rates of hospitalizations than the ones found in our study. Neuzil et al., using data from the Tennessee Medicaid program during 20 influenza seasons (1974–1993), have reported incidence rates of 6.5, 12.6, and 21.4 hpwm during first, second and third trimester, respectively. Additionally, the rates among non-pregnant and post-partum women in that study were 6.4, and 5.6 hpwm, respectively.<sup>10</sup> Dodds et al., have reported lower incidence of hospitalizations in Canada than the American study by Neuzil et al., with rates of 2.4, 3.0 and 7.4 hpwm among healthy pregnant women during first, second and third trimester, respectively; and 1.4 among healthy non-pregnant women.<sup>9</sup> Despite the fact that our estimates regarding hospitalizations were lower than the rates reported by the studies from North America, with 0.83 (95% CI, 0.43–1.44), 1.32 (95% CI, 0.78–2.10) and 1.60 (95% CI, 0.95–2.54) hpwm from first to third gestational trimester respectively, and 0.83 (95% CI, 0.57–1.16) for non-pregnant women, we found a similar increasing trend of hospitalization rates from first to third gestational trimester. One of the reasons to explain these differences could be that we included few influenza seasons and, consequently, we had a smaller study population. As a hospitalization attributable to influenza is a less frequent event than influenza-associated outpatient visit, over the 5 years of our study we were only able to identify 73 hospitalizations during the influenza epidemic seasons analyzed. The timing, severity and length of the flu seasons can vary from one year to another. Thus, it is possible that the inter-pandemic seasons studied could

have not been severe seasons and the number of cases has not been as many as identified in severe inter-pandemic or pandemic seasons. Consequently, we possibly did not observe enough events to find a statistically significant association between the first and second trimester and higher hospitalization rates, but we did observe an increasing trend in admission rates as pregnancy progresses. Additionally, the lower hospitalization rates found in our study could be related to the differences between healthcare access and healthcare-seeking behavior in Europe vs. North America. In North America, universal access to primary care is not provided, thus patients might seek hospital care more often. In contrast, universal access to primary health care services is guaranteed in Spain. In countries with similar primary care systems like Sweden, Merk et al. have shown a number need to vaccinate (NNV) of 4138 to prevent one hospitalization associated to influenza among pregnant women. This estimate is higher than the NNV assessments from the previous studies described from US and Canada of 500 and 750–900, respectively.<sup>18</sup> Unfortunately, as hospitalization rates among the cohort of pregnant women in the Swedish study were estimated using different methodological approaches, a direct comparison with the North American studies or our report is not possible.

According to our results, pregnant women with any comorbidity had higher rates of outpatient visits than healthy pregnant women in all study seasons. During the influenza epidemic seasons having a high-risk condition was associated with higher rates of outpatient visits (aRR = 1.28; 95% CI, 1.21–1.36) and these high-risk women had almost twice the hospitalization rates than healthy women (aRR = 1.93; 95% CI, 1.10–3.38). Also, during the pandemic season, pregnant women with any comorbidity were even 3 times more likely of being hospitalized than during inter-pandemic influenza seasons (aRR = 2.90; 95% CI, 1.81–4.64). Our findings are in line with previous studies that have shown that pregnant women

with comorbidities had a higher risk of influenza-associated hospitalization than their healthy counterparts.<sup>9–11,18,25</sup>

Pregnant immigrant women in our study had fewer outpatient visits than Spanish women but similar hospitalization rates, which contradicts the findings of other studies regarding general population that have shown that immigrants had more consultations with general practitioners and referrals to specialized care than Spaniards.<sup>26</sup> As our results are only related to pregnant women, it is possible that the health-care seeking behavior among immigrants differs according to patient sex and particularly during the antenatal care. Finally, we identified that pregnant women coming from rural areas had a higher risk of influenza-associated hospitalization. Cox et al has also reported for the 1998–2002 influenza seasons in US that coming from a rural area was associated with higher odds of hospitalization due to respiratory illness among pregnant women.<sup>25</sup>

The strengths of our study are the use a large primary care database of pregnancies of Catalonia region linked to a national hospital admission database during five consecutive influenza seasons including the pandemic influenza season. Also, the use of laboratory surveillance data from Catalan Health Department helped us to define precisely the epidemic and non-epidemic influenza periods. Moreover, unlike previous studies that used records of live births and therefore excluded women that could have experienced pregnancy loss or could have acquired influenza earlier in their pregnancy,<sup>8–10</sup> we estimated the excess burden of influenza disease in the largest cohort of pregnant women in Catalonia under antenatal care at primary care services including women with different lengths of pregnancy.

Our study also had some limitations. Inherent to all register-based studies, the data were collected for the purpose of health-services monitoring and not research. The diagnosis of cardiovascular and respiratory illness was based of a list of ICD-10 or ICD-9 codes in the SIDIAP Database and in the CMBD Database. Since miscoding as well as missed diagnoses are possible, especially in the case of less severe cases, we might have underestimated the burden of disease attributable to influenza. If a pregnant woman did not have a severe clinical course, the only condition registered during an outpatient visit or hospitalization could have been only the pregnancy status. Also, additional factors that could be related to the risk of a cardiovascular or respiratory illness associated to influenza like family composition, community exposure or immunity levels in the region were not captured by the databases used in our study. Finally, as the influenza vaccination uptake in pregnant women was very low for the influenza seasons included in our study (around 4% for seasonal flu vaccine and 8% for the pandemic vaccine), it was not possible to determine the effect of vaccination on hospitalizations or outpatient visits.

## Conclusion

The results of this population-based study from Catalonia (Spain) add significant information to the body of knowledge regarding influenza burden among pregnant women in Europe. Our findings suggest that pregnant women have higher risk of influenza-associated clinical events (both outpatient visits and hospitalizations) than non-pregnant women, and support the provision of seasonal influenza vaccine to pregnant women. A Europe-wide registry study could make it possible to compare the true burden of disease attributable to influenza among pregnant women across European countries.

## Acknowledgments

All authors reviewed and approved the final version of the manuscript. We thank Dr. Daniela Paolotti, Dr. Rita Campi and Dr.

Lorenzo Azzalini, for their comments that contributed improving the manuscript. Luz Maria Vilca is a doctorate candidate at Universitat Autònoma de Barcelona. Magda Campins has participated in vaccine clinical trials from GlaxoSmithKline and Novartis in the past 5 years, and has served on advisory boards for GlaxoSmithKline, Pfizer, MSD and Novartis. The other authors declared no conflict of interest.

## Funding

This work was supported by a grant from the [Instituto de Salud Carlos III \[PI12/02423\]](#) cofinanced by the European Regional Development Fund (ERDF). The funding source was not involved in study design or collection, analysis and interpretation of data.

## Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:[10.1016/j.jinf.2018.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.06.015).

## References

- Harris J. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA* 1919;**72**:978–80.
- Mortimer P. Influenza-related death rates for pregnant women. *Emerg Infect Dis*. 2006;**12**(11):1805–6.
- Freeman D, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959 Dec;**78**:1172–5.
- Van Kerkhove MD, Vandemaële KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 Influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. Peiris JSM, editor. *PLoS Med* 2011;**8**(7):e1001053.
- Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2011;**205**(1):10–18 National Academies Press, Washington, DC.
- Vaillant L, La Roche G, Tarantola A, Barboza P. Epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill*. 2009;**14**(33).
- ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ* 2010;**340**:c1279.
- Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994–2000. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;**29**(8):622–9.
- Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007;**176**(4):463–8.
- 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**(11):1094–102.
- Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF, Snowden MS, Wood LB, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003;**189**(6):1705–12.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol* 2012;**207**(3 SUPPL).
- Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? *Vaccine*. 2009;**27**(35):4754–70.
- Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF Jr. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *Public Heal Rep* 1986;**101**(2):205–11.
- Lindsay L, Jackson LA, Savitz DA, Weber DJ, Koch GG, Kong L, et al. Community influenza activity and risk of acute influenza-like illness episodes among healthy unvaccinated pregnant and postpartum women. *Am J Epidemiol* 2006;**163**(9):838–48.
- Mereckiene J, Cotter S, D'Ancona F, Giambi C, Nicoll A, Lévy-Bruhl D, et al. Differences in national influenza vaccination policies across the European Union, Norway and Iceland 2008–2009. *Euro Surveill* 2010;**15**(44):19700.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *ECDSC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women* [Internet]. ECDC. Stockholm; 2012. Available from [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Seasonal\\_influenza\\_vaccination\\_of\\_children\\_and\\_pregnant\\_women.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Seasonal_influenza_vaccination_of_children_and_pregnant_women.pdf).
- Merk H, Nylén G, Kühlmann-Berenzon S, Linde A. Number needed to vaccinate to prevent hospitalizations of pregnant women due to inter-pandemic influenza in Sweden, 2003–2009. *Vaccine* 2014;**32**(52):7135–40.
- Jit M, Cromer D, Baguelin M, Stowe J, Andrews N, Miller E, et al. The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales. *Vaccine* 2011;**29**(1):115–22.
- Vilca LM, Verma A, Buckeridge D, Campins M. A population-based analysis of predictors of influenza vaccination uptake in pregnant women: the effect of gestational and calendar time. *Prev Med Baltim* 2017;**99**:111–17.

21. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis* 2006;**12**(11):1638–43.
22. Beigi RH. Influenza during Pregnancy: A cause of serious infection in obstetrics. *Clin Obstet Gynecol* 2012;**55**(4):914–26.
23. Tamma PD, Steinhoff MC, Omer SB. Influenza infection and vaccination in pregnant women. *Expert Rev Respir Med* 2010;**4**(3):321–8.
24. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*, Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2015. [Internet]. Available from <http://www.r-project.org/>.
25. Cox S, Posner SF, McPheeters M, Jamieson DJ, Kourtis AP, Meikle S. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol*. 2006;**107**(6):1315–22.
26. Muñoz M-A, Pastor E, Pujol J, Del Val JL, Cordoní S, Hermosilla E. Primary health care utilization by immigrants as compared to the native population: a multilevel analysis of a large clinical database in Catalonia. *Eur J Gen Pract* 2012;**18**(2):100–6 Taylor & Francis.

#### **Artículo 4**

**Vilca LM**, Esposito S. The crucial role of maternal care providers as vaccinators for pregnant women. *Vaccine*. 2018;36:5379-84.

En la cuarta publicación incluida en esta tesis por compendio de publicaciones se profundiza sobre el papel de los trabajadores de atención materna en la vacunación de las gestantes. Este último trabajo consistió en una revisión narrativa en la cual se hace hincapié en la importancia de mejorar no solo la formación específica en vacunología de los ginecólogos-obstetras y las matronas responsables del cuidado de las gestantes, sino también de incorporar la inmunización materna como parte de los objetivos de un cuidado prenatal de calidad. Ambos grupos de trabajadores de atención materna, ginecólogos-obstetras y matronas, son los que tienen mayor contacto con las embarazadas y son los profesionales en quienes ellas confían y a los que acuden para tomar decisiones respecto a su salud y la de sus fetos durante el periodo del embarazo. Por estos motivos, las tareas que deberían desempeñar estos profesionales de atención materna incluirían llevar a cabo una monitorización activa del estado vacunal de sus pacientes, recomendar de manera activa la administración de las vacunas recomendadas durante el embarazo y, en la medida de lo posible, contar con la infraestructura necesaria para administrar dichas vacunas a sus pacientes embarazadas como parte de las actividades programadas del control prenatal habitual. Como los profesionales de atención materna ocupan un importante lugar para lograr el éxito de cualquier programa de inmunización materna, deben ser implicados directamente en el diseño y la implementación de las estrategias dirigidas a optimizar las coberturas de vacunación en gestantes.



# The crucial role of maternal care providers as vaccinators for pregnant women



Luz Maria Vilca<sup>a</sup>, Susanna Esposito<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Pediatrics, Obstetrics & Gynecology and Preventive Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

<sup>b</sup> Pediatric Clinic, Department of Surgical and Biomedical Sciences, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italy

## ARTICLE INFO

### Article history:

Available online 17 August 2017

### Keywords:

Maternal care providers  
Maternal immunisation  
Neonates  
Obstetrical care  
Pregnancy

## ABSTRACT

Vaccination during pregnancy is increasingly being recognised internationally a useful means of preventing illness in pregnant women and their newborns. It has been used since the 1960s, when it was found that tetanus vaccine was highly effective in preventing neonatal tetanus, but interest has greatly increased over the last few years. As new data become available showing the numerous benefits of maternal immunisation and its potential for improving maternal and neonatal health in relation to a number of infectious conditions, it is being increasingly incorporated into the national vaccination programmes around the world. However, the development of new vaccines, the existence of clinical trials testing the efficacy of vaccinating pregnant women in order to protect newborns against respiratory syncytial virus and group B *Streptococcus* infections, and the fact that the uptake of influenza and pertussis vaccines during pregnancy is lower than expected in developed countries is making it increasingly clear that existing maternal vaccination programmes need to be strengthened. This review addresses the importance of integrating maternal immunisation and standard obstetrical care in order to promote vaccination administration by maternal care providers (MCPs) because the vaccination goals for pregnant women cannot be achieved without appropriate training and extending the role of MCPs as vaccinators. In order to make meaningful progress, it is necessary to develop and refine targeted messages for pregnant women concerning the benefits of maternal immunisation for themselves and their infants.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

The targets of the United Nations' third Sustainable Development Goal include reducing the global maternal mortality ratio to less than 70 per 100,000 live births and ending the preventable deaths of newborns and children aged <5 years by 2030 [1]. Vaccination during pregnancy is increasingly being recognised internationally a useful means of preventing illness in pregnant women and their newborns. It has been used since the 1960s, when it was found that tetanus vaccine was highly effective in preventing neonatal tetanus, but interest has greatly increased over the last few years [2]. As new data become available showing the numerous benefits of maternal immunisation and its potential for improving maternal and neonatal health in relation to a number of infectious conditions, it is being increasingly incorporated into the national vaccination programmes around the world [3,4].

However, the development of new vaccines, the existence of clinical trials testing the efficacy of vaccinating pregnant women in order to protect newborns against respiratory syncytial virus [5] and group B *Streptococcus* infections [6], and the fact that the uptake of influenza and pertussis vaccines during pregnancy is lower than expected in developed countries [7–9] is making it increasingly clear that existing maternal vaccination programmes need to be strengthened.

This review addresses the importance of integrating maternal immunisation and standard obstetrical care in order to promote the vaccinating role of maternal care providers (MCPs).

## 2. Benefits and safety of maternal immunisation

The implementation of maternal immunisation programmes would benefit the two vulnerable populations of pregnant women and their newborns, who are susceptible to developing serious illnesses due to a number of infectious diseases. Maternal immunisation, which arises as a result of the transfer of antibodies from mother to fetus through the placenta, has significantly lowered neonatal tetanus rates worldwide [4,10], and routine immunisation

\* Corresponding author at: Pediatric Clinic, Department of Surgical and Biomedical Sciences, Università degli Studi di Perugia, Piazza Menghini 1, 06129 Perugia, Italy.

E-mail address: [susanna.esposito@unimi.it](mailto:susanna.esposito@unimi.it) (S. Esposito).

against influenza, which has been recommended for pregnant women in the USA since the 1960s [11], has also proved to be effective in protecting pregnant women and their newborns against disease [8]. A clinical trial conducted in Bangladesh found that influenza vaccine was 35.8% effective against episodes of febrile respiratory illness and 63% effective against laboratory-confirmed influenza in the infants of vaccinated mothers [12]. Similarly, Madhi et al. reported an efficacy against laboratory-confirmed influenza in HIV-infected and HIV-uninfected pregnant women of respectively 57.7% and 50.4%, and 48.8% efficacy among HIV-unexposed infants [13]. Retrospective studies carried in Europe and the USA have also shown that influenza vaccine has a significantly protective effect against outcomes such as acute respiratory infection, influenza-like illness or a diagnosis of influenza associated with laboratory-confirmed influenza infection among pregnant women [14–17], and four studies (one in the UK and three in the USA) have shown that maternal immunisation has a significantly protective effect against infant hospitalisation because of influenza [18–21]. Finally, a number of methodologically adequate studies suggest that routine maternal immunisation would have a significant impact on the perinatal morbidity and mortality attributable to prematurity [17,22–24].

The maternal pertussis vaccination programme implemented in UK has proved to be highly effective in preventing illness in newborns: estimated vaccine effectiveness was 91% based on 82 confirmed cases in infants aged <3 months, and 90% when the analysis was restricted to cases in children aged <2 months [25].

Between 1999 and 2015, more than 148 million women have been vaccinated against tetanus, many of them during pregnancy [26], and a number of studies have found no risk of tetanus toxoid (TT) or tetanus toxoid reduced diphtheria toxoid (Td) vaccine in exposed mothers and their infants [27–31]. Similarly, millions of influenza vaccine doses are given to pregnant women every year. During the 2000–2003 influenza seasons, the CDC Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) registered only 20 adverse events among the estimated two million vaccinated pregnant women vaccinated, 17 of which were minor injection site or systemic reactions [32]. Due to its more recent introduction, there have been fewer safety studies of Tdap (reduced diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine) among pregnant women, but the 2005–2010 data from the VAERS database did not reveal any cause for concern about maternal, fetal or infant outcomes following its use [33,34], and the results from the UK Clinical Practice Research Database revealed no evidence of an increased risk of still births or neonatal deaths [35].

Given the public health impact of maternal immunisation, the available evidence supporting vaccine safety should be used to reassure MCPs and pregnant women, and optimise vaccination uptake during pregnancy.

### 3. Current maternal immunisation uptake among pregnant women

Given the well-documented efficacy and safety of maternal influenza vaccination, yearly vaccinations are recommended by various immunisation advisory groups throughout the world [8], and more countries are beginning to adopt maternal pertussis vaccinations [9]. However, unlike the acceptance and coverage of tetanus vaccine, which has been historically strong in developing countries [36], the acceptance of influenza vaccine is still suboptimal in most countries [37]. In the USA, the use of maternal influenza vaccination has recently risen to about 50% [38], but the seasonal uptakes reported by some European countries vary widely from 5% to 65% [39], and still lag behind the Healthy People 2020 goal of 80% [40].

In the case of pertussis vaccinations, countries such as the UK have shown better acceptance than that granted to influenza vaccinations, with an uptake rate of up to 70% [25], whereas the USA has lately reported similar figures to those of influenza: i.e. about 50% among pregnant women [41].

### 4. Factors affecting vaccine uptake by pregnant women

There are various barriers to achieving optimal rates of vaccination uptake among pregnant women. The demographic and clinical factors associated with lower uptakes include being unmarried or not having a partner [42,43], a younger age [44], belonging to an ethnic minority [43,45,46], low socio-economic and education levels [45,47,48], smoking [45,49,50], having a history of pre-term delivery [43,51,52], few or no visits to a pre-natal centre [45,53], and a lack of health insurance [44,52].

A review of vaccine hesitancy by the Vaccine Confidence Project showed that only 42 of the 1164 articles selected concerned vaccinations during pregnancy [54], and a recent review of the factors influencing vaccine acceptance by Wilson et al. found that 73% of the analysed studies concentrated on influenza vaccines and 65% were carried out in North America [55]; it was also found that there were only seven studies of Tdap vaccine as against 113 concerning influenza vaccine. The main vaccination barriers identified among pregnant women were uncertainties about vaccine safety during pregnancy, concerns about vaccine efficacy, little knowledge of vaccines or the diseases they prevent, a lack of recommendations from healthcare providers (HCPs), access issues, costs, religion and conflicting advice. Among HCPs, the vaccination barriers included little knowledge, reimbursement issues, inadequate training, and increased workloads. It is worth noting that, using the SAGE Working Group model of the determinants of vaccine hesitancy, the second biggest category of issues after the risk/benefits category (which includes safety concerns) was the role of HCPs [55].

As maternal care providers (MCPs) are the main providers who come into contact with women during pregnancy, identifying their barriers to immunisation and finding ways of overcoming them would certainly improve the success of maternal immunisation programmes.

### 5. The role of maternal care providers (MCPs) in recommending maternal immunisation

The most frequently reported barriers associated with MCPs are a lack of knowledge of vaccines [56–61] and, as in the case of pregnant women, concerns about vaccine safety and efficacy [57,59,62,63]. It has been shown that MCPs consider maternal immunisation to fall beyond the scope of routine obstetrical care [59], and are worried about the time needed to administer vaccines in their practices [62]. Other studies have found that MCPs are uncertain as to who is actually responsible for implementing vaccine strategies [61,63–65], concerned that they are unable to monitor vaccinations in their pregnant patients [66], and worried about their liability in the case of an adverse event [60,61]. Finally, they simply may not consider themselves as vaccinators [67].

Understanding MCP vaccination barriers is vitally important because it has been found throughout the world that a compelling recommendation from a provider is the single most important factor in a pregnant woman's decision to undergo a vaccination [46,48,49,63,68–70]. One Swiss study found that a direct recommendation from an obstetrician/gynecologist (ob-gyn) was associated with a 107-fold increase in the likelihood that a pregnant woman will agree to an influenza vaccination [48]: furthermore,

the pregnant women offered a vaccination were not only more frequently vaccinated, but also more likely to have a positive attitudes regarding the usefulness of the vaccination for both themselves and their infants. Wiley et al. found that as many as 68% of women who had expressed concerns about their baby's safety after vaccination agreed that they would have had the vaccine if their HCP had recommended it [71]. These findings emphasise the pivotal role of MCPs in maternal immunisation, and indicate that it is not possible to overcome vaccination barriers among pregnant women if MCPs themselves are not fully convinced about the benefits of maternal immunisation, and if they cannot offer vaccine counselling and administration within a health system that favours the immunisation of pregnant women.

In countries such as the USA, it has been shown that ob-gyns may be the sole MCPs of pregnant women and, consequently, they are well placed to provide for adequate maternal immunisation. However, in other countries, pregnant women usually receive pre-natal care within a primary care system, and the approach to the provision of maternity care is based on a team that not only includes ob-gyns, but also involves midwives and general practitioners. It is therefore necessary to understand the role of every member of the team in order to ensure good maternal immunisation coverage. For example, in New South Wales, Australia, it was shown that, among the women who reported that they had received a recommendation to undergo an influenza vaccination, 52% received it from their doctor, and 11% from a midwife [71]. In Western Australia, nearly 50% of the women who received their antenatal care from a general practitioner or a public hospital antenatal clinic (where midwives have extensive access to women) were not recommended influenza vaccine, and were usually immunised against influenza by general practitioners [70]. In Europe, the situation varies. One study from Flanders, Belgium, found that general practitioners were the main providers of maternal pertussis and influenza immunisation, whereas gynecologists were the main recommenders [72]. In Spain, midwives are the main source of information regarding influenza vaccination for pregnant women [73,74]. However, as other possible sources may also include the receptionists of antenatal clinics, this should also be taken into account when implementing coverage optimisation strategies [71].

Any maternal immunisation programme should be planned considering the healthcare structure of the specific setting and the interactions between the different HCPs who come into contact

with pregnant women. As antenatal care is mainly offered by MCPs, we believe that they should play a leadership role in maternal immunisation programmes, but every other HCP in contact with pregnant women and every member of the obstetrical team (including administrative staff) should be clearly informed about its objectives and practical issues.

## 6. Integrating maternal immunisation and routine obstetrical care

Although ob-gyns and midwives undertake preventive tasks such as a taking a PAP smear as part of their standard obstetrical care, many countries still lack vaccination policies that support their role as vaccinators. In the USA, the Committee on Gynecological Practice, the Committee on Obstetric Practice, and the Immunization Expert Work Group of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) issued an opinion statement in 2016 calling for state-of-the-art immunisation practices to be made a part of the culture of obstetrics and gynecology, with ob-gyns continuing to be recognised as the guardians of female and neonatal health [75]. However, an active call to integrate vaccination and routine obstetrical care has not been made in most countries. What follows are our recommendations for promoting the role of MCPs as vaccinators (see Table 1).

### 6.1. Education and self-vaccination

The vaccine education of MCPs should emphasise the potentially significant impact of immunisation on reducing the burden of infectious diseases due to numerous maternal and neonatal pathogens. A recent survey of a sample of ob-gyns members of the ACOG asked for their opinions regarding the immunisation resources they would find most useful in future immunisation toolkits, and those most frequently selected were clinical guidelines from the ACOG, patient frequently asked questions (FAQs) about specific vaccines, patient FAQs about vaccine safety, and clinical guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [76]. The multiple educational efforts made in the USA to increase provider/patient discussions of antenatal influenza vaccination and awareness of its safety has already led to positive results. This is confirmed by the findings of a study made by Chamberlain et al. in the state of Georgia [77], which showed that

**Table 1**  
Strategies for improving the role of maternal care providers (MCPs) as vaccinators.

Strategies	Comments
Providing education and ongoing training in maternal immunisation for all members of maternity care teams	All healthcare professionals involved in antenatal care (obstetricians, gynecologists, midwives, general practitioners, nurses, etc.) <sup>a</sup> should be involved in maternal immunisation educational and training activities
Making maternal vaccination an integral part of routine antenatal care	Vaccines should be included in the standard antenatal counselling of every woman in contact with the maternity care team
Ensuring the consistency of the information resources used by maternal care providers (MCPs)	Vaccine recommendations should be included in the routine sources used by MCPs, such as antenatal care guidelines. Information concerning maternal immunisation should not only be included in immunisation guidelines because these are widely used by MCPs
Introducing reminder/prompting systems to enhance the uptake of maternal immunisation	As pregnant women may visit different providers during their antenatal care, the use of prompts and reminders will help all maternity care team members to identify vaccine-eligible patients
Improving immunisation registration and monitoring	The administration of vaccines should be recorded into the local vaccination registry. If an immunization information system is available, it will be possible to record the vaccines administered, assess the immunization history of every woman and also monitor vaccination rates
Clearly defining vaccine-related responsibilities within maternity care teams	As vaccine management requires a team effort, each occupational group should be clearly informed about its final role in vaccination activities (recommendation, offer, administration, storage, registration, monitoring, etc.)
Providing written information in the official documentation given to pregnant women	In many settings, pregnant women receive a pregnancy booklet or other documents containing information regarding breastfeeding, smoking, blood tests, etc. An explicit entry in official documentation will raise awareness of maternal vaccination among pregnant women. It will also give MCPs an opportunity to talk to patients directly and recommend the indicated vaccines

<sup>a</sup> The organisation of antenatal care varies widely but, in many countries, it is largely team based and involves a range of professional categories.

the number of women who declined influenza vaccination during pregnancy dropped significantly from 88.9% in 2004 to 64.2% in 2011 (test for trend  $p < 0.001$ ). The reasons the women gave for not being vaccinated (such as their “doctor did not mention vaccination”) declined steadily from 48.0% to 27.1% in the same period (test for trend  $p < 0.001$ ). This change may have been due to the fact that more obstetricians and women had become familiar with the recommendation to promote and receive influenza vaccine during pregnancy [77].

It is important to address the specific education gaps characterising different types of MCP. Lee et al. have shown that only 24% of the midwives in Ontario, Canada, were in favour of recommending vaccination to their clients [78]; furthermore, fewer than 60% agreed that influenza vaccine is safe, and only 37% agreed that it was effective. Similarly, a survey of MCPs in Catalonia, Spain, found that the main reason for not vaccinating pregnant women was the fear of potential adverse events (25.6%) [79], but the proportion of midwives expressing this concern was significantly higher than the proportions of ob-gyns (30.8% vs 10%;  $p = 0.02$ ). The second main reason was that vaccines are not habitually administered at the MCPs' practices (24.6%); more ob-gyns than midwives agreed with this statement, but the difference was not statistically significant (36.6% vs 20.7%;  $p = 0.21$ ).

A number of studies have shown that ob-gyns who were vaccinated themselves were more likely to offer their pregnant patients maternal influenza [78] and pertussis vaccinations [76]. Both the Ontario and Catalonia studies found that the vaccination of coverage of midwives was low, and that there was a close correlation between their immunisation status and their immunisation beliefs and practices [78]. It is therefore clear that, in order to give an effective vaccination message, it is necessary to start at a personal level. Consequently, educational efforts should not only increase knowledge concerning the effectiveness and safety of maternal immunisation, but should also reinforce current vaccine recommendations for HCPs, such as annual influenza vaccinations.

### 6.2. Patient advocacy

As pointed out above, pregnant patients are much more likely to be immunised if their physician recommends vaccination [80]. Communication is key, both in the doctor's office and through other channels. Frew et al. have provided compelling evidence that effective health communications must be regularly repeated in order to encourage the target population to engage in the proposed behaviour [81]. Women therefore need to be given evidence-based vaccine counselling by their ob-gyns, midwives, general practitioners and nurses in order to allow them to make informed decisions about maternal immunisation. This information should include the benefits of immunisation for mothers and newborns, and the risks of not being properly vaccinated. It is important to address patients' questions and concerns and, in the case of vaccine refusal, enter the reason(s) given in the woman's medical records as this will help the obstetrical care team to alert a designated expert to discuss vaccination concerns at her next visit. Making vaccination a priority and involving every member of staff participating in obstetrical care will ensure that pregnant women receive vaccines in a timely manner: reviewing vaccination status, making recommendations, and updating immunisations are activities that should be carried out not only by ob-gyns, but by all trained members of the obstetrical team. Finally, the ob-gyns, midwives, general practitioners and nurses involved in obstetrical care should take their advocacy role seriously and tell their clients that they also have updated their own immunisation schedules.

### 6.3. Health information systems

If an electronic medical record system is available, it is possible to use prompts to remind the members of the obstetrical team when a woman who still needs to be immunised and has not yet formally refused a vaccination is attending her regular appointment. Studies evaluating the efficacy of using provider-focused reminders to offer vaccination to pregnant patients have been successful at significantly increasing vaccination rates [82].

Most countries have a vaccination registry but unfortunately, in some places, it is still being developed cannot be universally accessed. MCPs should be informed about the particular characteristics of their national immunisation registries, how they work, and their requirements and limitations.

A growing number of countries are attempting to optimise vaccination coverage by implementing immunisation information systems (IIS): i.e. confidential, computerised, population-based databases that record all of the immunisation doses administered by participating providers to people living in a given geopolitical area. These not only provide consolidated immunisation histories for use by vaccination providers, but can also be used to guide public health policies aimed at improving vaccination rates and reducing vaccine-preventable diseases [83]. MCPs should be aware of the current availability of IIS in their country or region as it is a very useful means of registering and monitoring the vaccines administered to their pregnant patients.

## 7. Conclusions

The vaccination goals for pregnant women cannot be achieved without appropriate training and extending the role of MCPs as vaccinators. Vaccination decisions are made in a complex societal framework, and pregnant women are often influenced by many players, including their families, the media, and their MCPs. In order to make meaningful progress, it is not only necessary to develop and refine targeted messages for pregnant women concerning the benefits of maternal immunisation for themselves and their infants, but also to fill the gap in MCP training, provide useful tools, and create a positive environment in which to enhance the role of MCPs as vaccinators. They are extremely important during a woman's pregnancy and, if we take advantage of this prominent position, this will definitely improve maternal immunisation coverage.

## Acknowledgements

This review was partially supported by an unrestricted grant from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid).

## References

- [1] United Nations. Sustainable development goals, 17 goals to transform our world [Internet]; 2015. Available from: <<http://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/>> [accessed on January 20, 2017].
- [2] Schofield F, Tucker V, Westbrook G. Neonatal tetanus in New Guinea. effect of active immunization in pregnancy. *Br Med J* 1961;2:785–9.
- [3] World Health Organization (WHO). An introduction manual for national immunization programme managers and policy makers. How to implement influenza vaccination of pregnant women. Geneva (Switzerland); 2016.
- [4] Esposito S, Bosis S, Morlacchi L, Baggi E, Sabatini C, Principi N. Can infants be protected by means of maternal vaccination? *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl 5):85–92.
- [5] Saso A, Kampmann B. Vaccination against respiratory syncytial virus in pregnancy: a suitable tool to combat global infant morbidity and mortality? *Lancet Infect Dis* 2016;16:e153–63.

- [6] Heath PT. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. *Vaccine* 2016;34:2876–9.
- [7] Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JJ, Stanberry LR, Hofstetter AM, Rosenthal SL, et al. Vaccination of special populations: protecting the vulnerable. *Vaccine* 2016;34:6681–90.
- [8] Esposito S, Principi N. European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID) vaccine study group (EVASG). Immunization against pertussis in adolescents and adults. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(Suppl. 5):S89–95.
- [9] Principi N, Senatore L, Esposito S. Protection of young children from influenza through universal vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:2350–8.
- [10] Roper MH, Vandelaar JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet* 2007;370:1947–59.
- [11] Burney LE. Influenza immunization: statement. *Public Heal Reports* 1960;75:944.
- [12] 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.
- [13] Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med* 2014;371:918–31.
- [14] Häberg SE, Trogstad L, Gunnes N, Wilcox AJ, Gjessing HK, Samuelsen SO, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med* 2013;368:333–40.
- [15] Thompson MG, Li DK, Shifflett P, Sokolow LZ, Ferber JR, Kurosky S, et al. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010–2011 and 2011–2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis* 2014;58:449–57.
- [16] Loeb M, Russell ML, Fonseca K, Webby R, Walter SD. Comparison of multiple estimates of efficacy for influenza vaccine. *Vaccine* 2011;30:1–4.
- [17] Richards JL, Hansen C, Bredfeldt C, Bednarczyk RA, Steinhoff MC, Adjaye-Gbewonyo D, et al. Neonatal outcomes after antenatal influenza immunization during the 2009 H1N1 influenza pandemic: impact on preterm birth, birth weight, and small for gestational age birth. *Clin Infect Dis* 2013;56:1216–22.
- [18] Dabrera G, Zhao H, Andrews N, Begum F, Green H, Ellis J, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccination during pregnancy in preventing influenza infection in infants, England, 2013/14. *Euro Surveill* 2014;19:20959.
- [19] Eick A, Uyeki T, Klimov A, Hall H, Reid R, Santosham M, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:104–11.
- [20] Poehling KA, Szilagyi PG, Staat MA, Snively BM, Payne DC, Bridges CB, et al. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6 Suppl 1):S141–8.
- [21] 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.
- [22] Bratton KN, Wardle MT, Orenstein WA, Omer SB. Maternal influenza immunization and birth outcomes of stillbirth and spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;60:e11–9.
- [23] Fell DB, Sprague AE, Liu N, Yaseen Ii AS, Wen S-W, Smith G, et al. H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am J Public Health* 2012;102:e33–40.
- [24] Källén B, Olausson PO. Vaccination against H1N1 influenza with Pandemrix<sup>®</sup> during pregnancy and delivery outcome: a Swedish register study. *BJOG* 2012;119:1583–90.
- [25] 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.
- [26] World Health Organization. Maternal and Neonatal Tetanus (MNT) elimination. Available from: <[http://cdrwww.who.int/immunization/diseases/MNTE\\_initiative/en/](http://cdrwww.who.int/immunization/diseases/MNTE_initiative/en/)> [accessed on January 21, 2017].
- [27] Salama MM, Hady OAW, Ashour W, Mostafa A, El Alkamy S, El Sayed N, et al. A randomized controlled trial of oral administration of tetanus toxoid (TT) versus tetanus and reduced diphtheria (Td) in pregnant women. *J Clin Immunol* 2009;29:524–31.
- [28] Silveira CM, Cáceres VM, Dutra MG, Lopes-Camelo J, Castilla EE. Safety of tetanus toxoid in pregnant women: a hospital-based case-control study of congenital anomalies. *Bull World Health Organ* 1995;73:605–8.
- [29] Czeizel AE, Rockenbauer M. Tetanus toxoid and congenital abnormalities. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;64:253–8.
- [30] Dastur FD, Awatramani VP, Chitre SK, D'Sa JA. A single dose vaccine to prevent neonatal tetanus. *J Assoc Phys India* 1993;41:97–9.
- [31] Freda VJ. A preliminary report on typhoid, typhus, tetanus, and cholera immunizations during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1956;71:1134–6.
- [32] Nitsch-Osuch A, Korzeniewski K, Gawlak M, Życińska K, Wardyn K, Kuchar E. Epidemiological and clinical reasons for vaccination against pertussis and influenza in pregnant women. *Adv Exp Med Biol* 2015;849:11–21.
- [33] Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, Rasmussen SA, Barash FE, Revzina NV, et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:59. e1–59.e7.
- [34] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 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 Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:131–5.
- [35] Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014;349:g4219.
- [36] Sposito S, Tremolati E, Bellasio M, Chiarelli G, Marchisio P, Tiso B, et al. Attitudes and knowledge regarding influenza vaccination among hospital health workers caring for women and children. *Vaccine* 2007;25:5283–9.
- [37] Lu P, Bridges CB, Euler GL, Singleton JA. Influenza vaccination of recommended adult populations, U.S., 1989–2005. *Vaccine* 2008;26:1786–93.
- [38] Groom HC, Henninger ML, Smith N, Koppolu P, Cheetham TC, Glanz JM, et al. Influenza vaccination during pregnancy. *Am J Prev Med* 2016;50:480–8.
- [39] Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Lopalco P, Noori T, Weber J, et al. Seasonal influenza immunisation in Europe. Overview of recommendations and vaccination coverage for three seasons: pre-pandemic (2008/09), pandemic (2009/10) and post-pandemic (2010/11). *Euro Surveill* 2014;19:20780.
- [40] Healthy People 2020. Topics and objectives: immunization and infectious diseases, IID-12.14 Available from: <<https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/immunization-and-infectious-diseases/objectives>> [accessed on January 14, 2017].
- [41] Ahluwalia IB, Ding H, D'Angelo D, Shealy KH, Singleton JA, Liang J, et al. Tetanus, diphtheria, pertussis vaccination coverage before, during, and after pregnancy – 16 States and New York City, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:522–6.
- [42] Legge A, Dodds L, MacDonald NE, Scott J, McNeil S. Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy and association with neonatal outcomes. *CMAJ* 2014;186:E157–64.
- [43] Ball S, Donahue S, Izrael D, Walker DK, Martonik R, DiSogra CAI. Influenza vaccination coverage among pregnant women—United States, 2012–13 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:787–92.
- [44] Lu PJ, Santibanez TA, Williams WW, Zhang J, Ding H, Bryan L, et al. Surveillance of influenza vaccination coverage—United States, 2007–08 through 2011–12 influenza seasons. *MMWR Surveill Summ* 2013;62:1–28.
- [45] Blondel B, Mahjoub N, Drewniak N, Launay O, Goffinet F. Failure of the vaccination campaign against A(H1N1) influenza in pregnant women in France: results from a national survey. *Vaccine* 2012;30:5661–5.
- [46] Bödeker B, Walter D, Reiter S, Wichmann O. Cross-sectional study on factors associated with influenza vaccine uptake and pertussis vaccination status among pregnant women in Germany. *Vaccine* 2014;32:4131–9.
- [47] Fabry P, Gagneur A, Pasquier J-C. Determinants of A (H1N1) vaccination: cross-sectional study in a population of pregnant women in Quebec. *Vaccine* 2011;29:1824–9.
- [48] Blanchard-Rohner G, Meier S, Ryser J, Schaller D, Combesure C, Yudin MH, et al. Acceptability of maternal immunization against influenza: the critical role of obstetricians. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1800–9.
- [49] 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;116:949–55.
- [50] Freund R, Le Ray C, Charlier C, Avenell C, Truster V, Tréluyer J-MM, et al. Determinants of non-vaccination against pandemic 2009 H1N1 influenza in pregnant women: a prospective cohort study. *PLoS One* 2011;6:e20900.
- [51] Liu N, Sprague AE, Yaseen AS, Fell DB, Wen S-W, Smith GN, et al. Vaccination patterns in pregnant women during the 2009 H1N1 influenza pandemic: a population-based study in Ontario, Canada. *Can J Public Health* 2012;103:e353–8.
- [52] Scheminske M, Henninger M, Irving SA, Thompson M, Williams J, Shifflett P, et al. The association between influenza vaccination and other preventative health behaviors in a cohort of pregnant women. *Health Educ Behav* 2015;42:402–8.
- [53] Goldfarb I, Panda B, Wylie B, Riley L. Uptake of influenza vaccine in pregnant women during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:S112–5.
- [54] Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DMD, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007–2012. *Vaccine* 2014;32:2150–9.
- [55] Wilson RJ, Paterson P, Jarrett C, Larson HJ. Understanding factors influencing vaccination acceptance during pregnancy globally: a literature review. *Vaccine* 2015;33:6420–9.
- [56] Shavell VI, Moniz MH, Gonik B, Beigi RH. Influenza immunization in pregnancy: Overcoming patient and health care provider barriers. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3 Suppl):S67–74.
- [57] Broughton DE, Beigi RH, Switzer GE, Raker CA, Anderson BL. Obstetric health care workers' attitudes and beliefs regarding influenza vaccination in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;114:981–7.
- [58] Leddy MA, Anderson BL, Power ML, Gall S, Gonik B, Schulkin J. Changes in and current status of obstetrician-gynecologists' knowledge, attitudes, and practice regarding immunization. *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:823–9.
- [59] Power ML, Leddy MA, Anderson BL, Gall SA, Gonik B, Schulkin J. Obstetrician-gynecologists' practices and perceived knowledge regarding immunization. *Am J Prev Med* 2009;37:231–4.
- [60] Beigi RH, Fortner KB, Munoz FM, Roberts J, Gordon JL, Han HH, et al. Maternal immunization: opportunities for scientific advancement. *Clin Infect Dis* 2014;59(Suppl. 7):S408–14.

- [61] Ishola DA, Permalloo N, Cordery RJ, Anderson SR. Midwives' influenza vaccine uptake and their views on vaccination of pregnant women. *J Public Health (Oxf)* 2013;35:570–7.
- [62] Wu P, Griffin MR, Richardson A, Gabbe SG, Gambrell MA, Hartert TV. Influenza vaccination during pregnancy: opinions and practices of obstetricians in an urban community. *South Med J* 2006;99:823–8.
- [63] Tong A, Biringier A, Ofner-Agostini M, Upshur R, McGeer A. A cross-sectional study of maternity care providers' and women's knowledge, attitudes, and behaviours towards influenza vaccination during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada* 2008;30:404–10.
- [64] Kissin DM, Power ML, Kahn EB, Williams JL, Jamieson DJ, MacFarlane K, et al. Attitudes and practices of obstetrician-gynecologists regarding influenza vaccination in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118:1074–80.
- [65] Schrag SJ, Fiore AE, Gonik B, Malik T, Reef S, Singleton JA, et al. Vaccination and perinatal infection prevention practices among obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2003;101:704–10.
- [66] Clark SJ, Adolphe S, Davis MM, Cowan AE, Kretsinger K. Clinical study attitudes of US obstetricians toward a combined tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine for adults. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006;87040:1–5.
- [67] Gonik B, Jones T, Contreras D, Fasano N, Roberts C. The obstetrician-gynecologist's role in vaccine-preventable diseases and immunization. *Obstet Gynecol* 2000;96:81–4.
- [68] Moniz MH, Beigi RH. Maternal immunization. Clinical experiences, challenges, and opportunities in vaccine acceptance. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2562–70.
- [69] 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 Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:1000–5.
- [70] Regan AK, Mak DB, Hauck YL, Gibbs R, Tracey L, Effler PV. Trends in seasonal influenza vaccine uptake during pregnancy in Western Australia: implications for midwives. *Women Birth* 2016;29:423–9.
- [71] 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.
- [72] Maertens K, Braeckman T, Top G, Van Damme P, Leuridan E. Maternal pertussis and influenza immunization coverage and attitude of health care workers towards these recommendations in Flanders, Belgium. *Vaccine* 2016;34:5785–91.
- [73] Vilca Yengle LM, Campins Martí M, Cabero Roura L, Rodrigo Pendás JA, Martínez Gómez X, Hermosilla Pérez E, et al. Influenza vaccination in pregnant women. Coverage, practices and knowledge among obstetricians. *Med Clin (Barc)* 2010;134:146–51.
- [74] Vila-Candel R, Navarro-Illana P, Navarro-Illana E, Castro-Sánchez E, Duke K, Soriano-Vidal FJ, et al. Determinants of seasonal influenza vaccination in pregnant women in Valencia, Spain. *BMC Public Health* 2016;16:1173.
- [75] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Committee on Obstetric Practice and IEWG. Committee Opinion No. 661. *Obstet Gynecol* 2016;127:e104–7.
- [76] Jones KM, Carroll S, Hawks D, McElwain CA, Schulkin J. Efforts to improve immunization coverage during pregnancy among Ob-gyns. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2016;2016:6120701.
- [77] Chamberlain AT, Berkelman RL, Ault KA, Rosenberg ES, Orenstein WA, Omer SB. Trends in reasons for non-receipt of influenza vaccination during pregnancy in Georgia, 2004–2011. *Vaccine* 2016;34:1597–603.
- [78] Lee T, Saskin R, McArthur M, McGeer A. Beliefs and practices of Ontario midwives about influenza immunization. *Vaccine* 2005;23:1574–8.
- [79] Vilca LM, Verma A, Buckeridge D, Campins M. A population-based analysis of predictors of influenza vaccination uptake in pregnant women: the effect of gestational and calendar time. *Prev Med* 2017;99:111–7.
- [80] Esposito S, Bonanni P, Maggi S, Tan L, Ansaldi F, Lopalco PL, et al. Recommended immunization schedules for adults: clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAIid). *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1777–94.
- [81] Frew PM, Owens LE, Saint-Victor DS, Benedict S, Zhang S, Saad T, et al. Factors associated with maternal influenza immunization decision-making. Evidence of immunization history and message framing effects. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2576–83.
- [82] Sherman MJ, Raker CA, Phipps MG. Improving influenza vaccination rates in pregnant women. *J Reprod Med* 2012;57:371–6.
- [83] Centers for Disease Control and Prevention. IIS | About | Immunization Information System | CDC. Available from: <<https://www.cdc.gov/vaccines/programs/iis/about.html>> [accessed on January 19, 2017].

## 9. DISCUSIÓN

### 9.1. Cobertura de vacunación antigripal y factores predictores de vacunación en gestantes de Cataluña

En un estudio previo realizado en Barcelona por la doctoranda con una muestra de alrededor de 1000 puérperas de un hospital de tercer nivel, se estimó que la cobertura de vacunación antigripal durante la campaña de vacunación antigripal 2007-2008 fue del 4,1% (329). De manera similar, los resultados obtenidos en el primer artículo de esta tesis doctoral, titulado *A population-based analysis of predictors of influenza vaccination uptake in pregnant women: The effect of gestational and calendar time*, muestran que las coberturas de vacunación antigripal son muy bajas en las gestantes, con cifras de 3,7%, 5,2%, 4,8%, 5,6% y 4,6% durante las campañas de vacunación de gripe estacional de 2008-2009 a 2012-2013, respectivamente. Durante la campaña de vacunación de gripe pandémica de 2009 la cobertura vacunal fue algo más elevada que las coberturas estimadas para las campañas de gripe estacional, con un porcentaje del 8,3%. En cuanto a los predictores de vacunación antigripal, se observó una interacción significativa del tiempo calendario (día de la campaña de vacunación antigripal) y el tiempo gestacional (trimestre del embarazo); las embarazadas en el segundo y el tercer trimestres tuvieron una mayor probabilidad de ser vacunadas que las embarazadas en el primer trimestre, y este efecto resultó más significativo durante las semanas iniciales de la campaña de vacunación antigripal.

En este estudio de investigación también se valoraron en detalle las estrategias de análisis epidemiológico y estadístico más adecuadas para obtener resultados precisos, tanto de las coberturas vacunales como de los predictores de vacunación asociados a dichas coberturas. El primer aspecto metodológico que se analizó fue la medida de frecuencia más correcta para estimar las coberturas de vacunación antigripal en la cohorte de estudio. Las cohortes de gestantes son cohortes abiertas y dinámicas en las que las mujeres pueden

entrar y salir a lo largo del tiempo de estudio (duración de la campaña de vacunación antigripal), según adquieran o pierdan el estado de «embarazadas». Por dicho motivo, concluimos que el método más correcto para estimar las coberturas vacunales era utilizar la tasa de incidencia. Al usar esta medida de frecuencia no solo se logró una mayor precisión en los resultados de las coberturas, sino que se demostró que la cobertura era un poco más alta que calculándola como una simple proporción. Las tasas de incidencia de la cobertura de vacunación antigripal para las campañas de vacunación de gripe estacional de 2008-2009 a 2012-2013 oscilaron entre 0,9 y 1,5 por 100 mujeres-mes, y en el caso de la gripe pandémica la tasa ascendió a 3,8 por 100 mujeres-mes.

El segundo aspecto metodológico que implementamos en el análisis fue tener en cuenta el impacto del tiempo en las estimaciones de los predictores asociados a las coberturas de vacunación antigripal. Hay dos tiempos que deben considerarse al realizar el análisis estadístico: el primero es el tiempo calendario, es decir, el día de la campaña de vacunación antigripal en que se administró la vacuna; y el segundo tiempo es los días o semanas de embarazo que tenía la gestante cuando se le administró la vacuna antigripal. Era necesario escoger un modelo estadístico que tuviera la capacidad de revelar el efecto que tenían ambos tiempos en las estimaciones de los predictores de vacunación antigripal en la cohorte de gestantes del estudio. Por dicho motivo, se decidió utilizar un modelo de regresión de Cox con el tiempo calendario (día de la campaña de vacunación) como tiempo de seguimiento, e incluimos interacciones flexibles entre las variables de estudio y este tiempo calendario utilizando *B-splines*. La variable tiempo de gestación (en trimestres) fue incluida en el modelo final como una variable dependiente del tiempo, y se observó que la variable vacunación previa también presentaba una interacción con el tiempo de seguimiento, lo que tuvimos en cuenta al introducirla en el modelo de regresión de Cox definitivo. Sammon et al. (522), en un estudio de predictores de cobertura de vacunación de gripe pandémica en el Reino Unido,

utilizaron un modelo de regresión de Cox similar al de nuestro estudio, pero usando el tiempo de gestación como tiempo de seguimiento sin tener en cuenta el efecto del tiempo calendario ni la interacción de ambos tiempos en la estimación de las coberturas y los predictores de vacunación antigripal. En dicho estudio, de manera similar al nuestro, también se observó que las coberturas vacunales eran más bajas durante el primer trimestre de gestación. Los hallazgos de nuestro estudio no solo muestran que las mujeres en el segundo y el tercer trimestres se vacunan más que durante el primero, sino que además lo hacen más en las primeras semanas de las campañas de vacunación antigripal. Nuestros resultados pueden ser de utilidad a las autoridades de salud pública para que tengan en cuenta tanto los periodos de gestación como los periodos de la campaña de vacunación más críticos al monitorizar la situación de las coberturas vacunales en las gestantes. Es necesario que los profesionales en contacto con las gestantes garanticen una continuidad en la recomendación de la vacunación antigripal a lo largo de toda la campaña, y que se ofrezca la vacuna a todas las gestantes que estén en contacto con el sistema sanitario en cualquier trimestre de gestación.

Finalmente, nuestros resultados han demostrado que el factor predictor de la vacunación más importante era haber sido vacunada en la campaña de vacunación antigripal previa. La vacunación previa también se ha descrito como una clave para la acción (*cue to action*) (523) y también como un predictor de vacunación en otros estudios europeos (404,406,433). Es probable que las mujeres previamente vacunadas hayan recibido la recomendación de vacunarse de un profesional sanitario en el pasado, y sean más conscientes de los beneficios de estar vacunadas y además no estén tan preocupadas por los potenciales efectos adversos de la vacunación. En varias publicaciones se ha demostrado que la recomendación de un profesional sanitario de vacunarse contra la gripe, sobre todo si este profesional es el obstetra, constituye el factor más determinante en la vacunación de las gestantes (398,404). Es fundamental conocer el papel que ejercen los profesionales sanitarios que tienen mayor

contacto con las embarazadas para poder mejorar las coberturas vacunales. Por tal motivo, el segundo objetivo de esta tesis consistió en profundizar respecto a las barreras y los facilitadores que presentan los profesionales de atención materna en relación con la vacunación de las embarazadas.

## **9.2. Conocimientos, actitudes y prácticas de los ginecólogos-obstetras y las matronas de Cataluña respecto a la inmunización materna**

El hecho de que la cobertura de vacunación contra la gripe y la tosferina en las gestantes en los países desarrollados donde se han recomendado estas vacunas esté por debajo de los objetivos planteados, nos hace reflexionar sobre la necesidad de fortalecer los programas de inmunización materna actualmente vigentes. Es importante integrar la inmunización materna dentro de la atención prenatal que reciben las gestantes, y que los profesionales de atención materna tengan un papel activo en la administración de vacunas a las embarazadas que atienden.

Los profesionales de atención materna, ginecólogos-obstetras y matronas, requieren una formación específica sobre las vacunas recomendadas durante el embarazo, e integrar la inmunización materna como parte de sus competencias profesionales. Se ha demostrado ampliamente que la recomendación de vacunación recibida de un profesional sanitario es el factor más importante para que la gestante decida vacunarse (404,405,433,444,477,524,525). Por tal motivo, para poder incrementar las coberturas vacunales en las embarazadas es vital conocer cuáles son las barreras reportadas por los profesionales de atención materna. Las barreras más frecuentemente descritas en los estudios son la falta de conocimiento sobre las vacunas y la preocupación respecto a la seguridad y la eficacia de las vacunas recomendadas a las gestantes (412,449-453). Asimismo, otros estudios han descrito que dichos profesionales consideran que la inmunización estaría fuera de las actividades de la atención obstétrica sistemática (463) y que estarían preocupados por el tiempo que

implicaría administrar vacunas durante su jornada laboral (466). Otras barreras adicionales señaladas por algunos estudios son la incertidumbre entre los profesionales de atención materna respecto a quién sería el profesional sanitario responsable de implementar las estrategias de vacunación (444,459,465,467), no contar con las herramientas en las consultas de atención materna para monitorizar la vacunación de las gestantes (526) y, por último, la preocupación respecto a la responsabilidad legal en caso de presentarse efectos adversos vacunales (464,465).

A pesar de que los profesionales de atención materna (ginecólogos-obstetras y matronas) realizan otras actividades de prevención, tales como el cribado del cáncer de cuello uterino en el marco de la atención obstétrica estándar, en la mayoría de los países del mundo estos profesionales aún no están considerados como los responsables de la vacunación de las gestantes en los programas de inmunización existentes. Un grupo experto del ACOG, en una publicación *state-of-the-art* sobre las prácticas de vacunación en las gestantes, hizo un llamamiento a incluir la administración de vacunas como parte de la cultura de la atención obstétrica y ginecológica, afirmando que los ginecólogos-obstetras deberían ser reconocidos como los guardianes de la salud femenina y neonatal (527).

En Europa, la situación de los profesionales de atención obstétrica respecto a la vacunación de las embarazadas es diferente que en Norteamérica. En la mayoría de los países europeos, la organización del control prenatal recae en un equipo de profesionales, comúnmente liderado por los ginecólogos-obstetras, pero las matronas y en algunos casos los médicos de familia también desempeñan un papel importante, y muchas veces son estos profesionales quienes tienen más contacto con las embarazadas que el propio médico especialista. Por ello, en esta revisión también se profundizó sobre la importancia de promover la inmunización materna en todos los grupos de profesionales que están en contacto con las gestantes. Asimismo, es necesario comprender que las barreras para vacunar a las gestantes pueden ser diferentes

según la categoría profesional, y esto debe tenerse en cuenta al realizar las campañas de educación e implementar las estrategias para mejorar las coberturas vacunales.

Si bien es fundamental garantizar la formación específica en vacunas de los profesionales de atención materna y hacer énfasis en su papel de vacunadores en los programas de inmunización, también es necesario proporcionarles herramientas prácticas que faciliten la administración eficiente de las vacunas a sus pacientes. Algunas medidas que ayudarían a mejorar las coberturas vacunales serían contar con un sistema informático que permita el registro, la monitorización y el reporte de los efectos adversos asociados a la vacunación; programar recordatorios electrónicos que sean visibles en la historia clínica de las gestantes; e incluir las recomendaciones vacunales vigentes en la cartilla de control prenatal, así como en las guías de control prenatal, que son los documentos que consultan los profesionales de atención materna.

En un estudio previo llevado a cabo por la doctoranda en el que se exploraban los conocimientos y las actitudes de un grupo de ginecólogos-obstetras responsables del cuidado prenatal de las gestantes en la ciudad de Barcelona durante la temporada gripal 2007-2008, se evidenció que solo el 7% recomendaban la vacunación antigripal durante el primer trimestre y el 20% durante el segundo y el tercer trimestres en gestantes sanas (329). Los resultados de esta tesis muestran mejores resultados en comparación con el mencionado estudio previo, con un 53,6% de los profesionales de atención materna encuestados que sabían que la vacuna frente a la gripe está indicada en el primer trimestre del embarazo y un 43,3% que afirmaba prescribirla. Sin embargo, alrededor de la mitad de los profesionales de atención materna encuestados no conocían la indicación ni prescribían la vacuna antigripal durante el primer trimestre. Esta falta de conocimiento y de prescripción de la vacuna antigripal en el primer trimestre de gestación también se ha reportado en otros estudios (467,528), y constituye una oportunidad perdida para prevenir las complicaciones asociadas a la gripe en estas gestantes y sus recién nacidos.

Otro hallazgo importante de nuestro estudio fue que los ginecólogos-obstetras y las matronas que afirmaron prescribir la vacuna antigripal a las gestantes durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo mostraron mayor probabilidad de haber sido vacunados de gripe ellos mismos. El estado de vacunación del profesional sanitario se ha descrito en diversos estudios como el predictor más importante de la prescripción de la vacunación a sus pacientes (469,493,529), y en nuestro estudio la vacunación antigripal de los propios profesionales de atención materna resultó el único predictor de la prescripción de la vacunación antigripal a las embarazadas sanas en el segundo y el tercer trimestres de gestación. Domínguez et al. (530), en una encuesta realizada a médicos de familia, pediatras y enfermeras de atención primaria en España(530), también reportaron una asociación significativa entre la vacunación de estos profesionales sanitarios y la recomendación de vacunación antigripal a las gestantes durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo.

Nuestro estudio es el primero en Cataluña y en España en proporcionar datos de coberturas vacunales en el colectivo de profesionales sanitarios responsables de la atención materna, y en mostrar el potencial impacto que la vacunación antigripal de los ginecólogos-obstetras y las matronas podría tener en la vacunación de las embarazadas atendidas por ellos. Según nuestros resultados, las coberturas vacunales frente a la gripe en estos profesionales estarían por debajo de las reportadas en otros colectivos de profesionales sanitarios en otros estudios (531,532). Asimismo, nuestros hallazgos evidencian una cobertura vacunal antigripal significativamente menor en las matronas que en los ginecólogos-obstetras (26,9% frente a 44,9%).

Una proporción elevada de los profesionales encuestados afirmaron conocer las indicaciones de vacunación antigripal y prescribir la vacuna durante el segundo y el tercer trimestres de gestación: el 91,2% y el 85,1%, respectivamente. De manera similar, una proporción aún mayor de profesionales afirmaron conocer (98.5%) y prescribir (97.4%) la vacuna frente a la tosferina desde la semana 27 de gestación, de acuerdo con la recomendación

del Departament de Salut de Catalunya. A pesar de estos hallazgos positivos en relación con la inmunización materna, se observó una discrepancia de estos resultados con las estimaciones de la cobertura de vacunación antigripal y la cobertura de vacunación frente a la tosferina publicadas para gestantes de Catalunya. Según los resultados del primer objetivo de la tesis, las estimaciones de cobertura vacunal antigripal durante las temporadas 2008-2009 a 2012-2013 oscilaban entre un 4% y un 8%. Asimismo, Cabezas et al. (533) reportaron una cobertura de vacunación contra la tosferina del 51% durante el año 2014. Esta discrepancia entre las estimaciones de cobertura vacunal y las prácticas de vacunación referidas por los profesionales sanitarios también se ha descrita en otros estudios (443,462,523,529), en los que se evidenció una menor proporción de gestantes vacunadas en comparación con la proporción de ginecólogos-obstetras que afirmaron haber prescrito la vacunación a sus pacientes embarazadas. La causa de esta discrepancia puede atribuirse a que dichos profesionales conocen las recomendaciones vigentes respecto a la inmunización materna, pero existen otras barreras que impiden la prescripción y la administración eficiente de las vacunas a sus pacientes.

Una de las aportaciones significativas de nuestro estudio ha sido determinar las barreras a la inmunización materna en los dos grupos de profesionales de atención materna responsables del control prenatal de las gestantes en Catalunya. Aunque en muchos países europeos las matronas son responsables de la mayor parte del cuidado prenatal de las gestantes, hasta donde conocemos no existían estudios publicados en Europa respecto al papel de este colectivo profesional en la vacunación de las embarazadas. En Catalunya, las matronas se encargan del control prenatal de las gestantes de bajo y mediano riesgo, que constituyen la mayor proporción de gestantes atendidas, por lo que era importante explorar sus actitudes en cuanto a la inmunización materna y contrastarlas con las de los ginecólogos-obstetras, que son los profesionales que lideran el equipo de atención materna. Las principales barreras que identificamos fueron el miedo a los potenciales efectos adversos de las vacunas

y la falta de hábito en la administración de vacunas. Asimismo, la principal barrera para administrar vacunas a las embarazadas variaba según la categoría profesional: mientras que para las matronas era el miedo a los efectos adversos, en los ginecólogos-obstetras era la falta de hábito en la administración de vacunas a sus pacientes. De manera similar a nuestros hallazgos, otros estudios han reportado que los profesionales de atención materna afirman que la administración de vacunas estaría fuera de las actividades de su práctica profesional, que la tarea de vacunar correspondería al médico de atención primaria (529) y que uno de los obstáculos para vacunar a sus pacientes es la incertidumbre sobre en quién recae la responsabilidad de la discusión, la recomendación y la administración de las vacunas (444).

Finalmente, nuestro estudio aporta información valiosa respecto a las estrategias que los profesionales de atención materna consideran útiles para mejorar las coberturas de inmunización materna. Casi todos los profesionales encuestados consideran que las recomendaciones vacunales deben aparecer en el *Carnet de salut de l'embarassada*. Esta cartilla es un documento utilizado como seguimiento del embarazo que reciben todas las gestantes al inicio del control prenatal y que podría ser utilizado como un recordatorio de las inmunizaciones que debe recibir la embarazada. Como segunda estrategia, la mayoría de los profesionales coinciden en que sería útil recibir formación específica sobre inmunización materna. Por lo tanto, una formación continuada respecto a la inmunización materna podría impactar de manera positiva en que los profesionales de atención materna se sintieran más cómodos administrando las vacunas recomendadas a sus pacientes.

Un aspecto que también debe tenerse en consideración es que, paralelamente a incorporar las estrategias ya descritas, es importante garantizar un sistema informativo y administrativo sanitario que facilite las prácticas de vacunación. Las prácticas que han demostrado mejorar las coberturas vacunales consisten en incluir recordatorios automáticos de vacunación en la historia clínica electrónica de las gestantes, informar a los profesionales de los

niveles de coberturas vacunales de las gestantes que ellos visitan y ofrecer la vacunación a las gestantes en todos los contactos que tengan con los servicios sanitarios (534,535).

### **9.3. Morbilidad asociada a la gripe en gestantes de Cataluña**

Los resultados de nuestro estudio han demostrado que las tasas de visitas ambulatorias y de hospitalizaciones por procesos cardiorrespiratorios son más altas en las embarazadas que en las mujeres no embarazadas.

En cuanto a las visitas ambulatorias, las tasas más altas se observaron durante el periodo de gripe epidémica. En dicho periodo, la tasa más alta de visitas ambulatorias se halló en las mujeres en el segundo trimestre de gestación, con 153 visitas por 10.000 mujeres-mes frente a 113,2 visitas por 10.000 mujeres-mes en las mujeres no gestantes. Según los modelos de regresión de cuasi-Poisson utilizados para analizar todos los periodos de estudio (no gripe, gripe no epidémica y gripe epidémica), las variables periodo de gripe epidémica, presencia de comorbilidad y estar en el segundo trimestre de gestación se asociaron de manera significativa a presentar una mayor tasa de visitas ambulatorias. Otras variables marginalmente asociadas a una mayor tasa de visitas fueron estar en el primer trimestre de embarazo y tener entre 25 y 35 años de edad. En contraste, las mujeres inmigrantes realizaron menos visitas ambulatorias que las autóctonas. En el análisis restringido al periodo de gripe epidémica se evidenció que las variables asociadas significativamente a una mayor tasa de visitas fueron estar en el primer o segundo trimestres de gestación y presentar comorbilidad. Las mujeres con alguna enfermedad crónica que incrementaba el riesgo de presentar complicaciones asociadas a la gripe tuvieron una tasa de visitas ambulatorias durante el periodo de gripe epidémica de 176,9 y 193,6 por 10.000 mujeres-mes durante el primer y el segundo trimestres del embarazo, respectivamente, en comparación con 157 visitas por 10.000 mujeres-mes en las mujeres con alguna enfermedad crónica no

embarazadas. En contraste, las variables asociadas con una menor tasa de visitas ambulatorias durante el periodo de gripe epidémica fueron ser inmigrante y la temporada de gripe pandémica.

Respecto a las tasas de hospitalizaciones, las más altas también se observaron durante el periodo de gripe epidémica. En dicho periodo, la tasa más alta de hospitalizaciones se halló en mujeres en el tercer trimestre de gestación, con 1,6 hospitalizaciones por 10.000 mujeres-mes frente a 0,8 hospitalizaciones por 10.000 mujeres-mes en las no gestantes. Los modelos de regresión de cuasi-Poisson utilizados para analizar todos los periodos de estudio demostraron que las variables asociadas a una mayor tasa de hospitalizaciones fueron el periodo de gripe epidémica, presentar comorbilidad y ser múltipara. Finalmente, en el análisis restringido al periodo de gripe epidémica, las variables asociadas a una mayor tasa de hospitalizaciones fueron estar en el tercer trimestre del embarazo, presentar comorbilidad, vivir en un área rural y la temporada de gripe pandémica.

Hasta donde conocemos, nuestro estudio constituye el primer estudio europeo en estimar el exceso de visitas ambulatorias atribuibles a la gripe además de las hospitalizaciones en las embarazadas. Dos estudios previos realizados en Norteamérica reportaron tasas de hospitalizaciones más altas que las halladas en nuestro estudio. Neuzil et al. (174) en un estudio de 20 temporadas de gripe en los Estados Unidos, reportaron tasas de hospitalizaciones debidas a eventos cardiovasculares y respiratorios de 6,5, 12,6 y 21,4 hospitalizaciones por 1000 mujeres-mes durante el primer, el segundo y el tercer trimestres en gestantes sanas, respectivamente. Adicionalmente, las tasas en las mujeres no embarazadas y púerperas de este estudio ascendieron a 6,4 y 5,6 hospitalizaciones por 1000 mujeres-mes, respectivamente (174). Dodds et al. (173), en un estudio realizado en Canadá, reportaron una menor tasa de hospitalizaciones debidas a eventos respiratorios en gestantes sanas: 2,4, 3,0 y 7,4 por 10.000 mujeres-mes durante el primer, el segundo y el tercer trimestres, respectivamente. En nuestro estudio, si bien las

estimaciones de la tasa de hospitalizaciones evidencian una tendencia ascendente según aumenta el trimestre de gestación, similar a lo reportado en los estudios previamente descritos, las cifras observadas se encuentran por debajo de las descritas en los estudios norteamericanos. Las razones fundamentales de estas diferencias podrían ser la inclusión de menos temporadas de gripe en nuestro estudio, en el que solo analizamos cinco (de 2008-2009 a 2012-2013). La hospitalización debida a la gripe es un evento clínico menos frecuente que una visita ambulatoria, y por ello se necesitaría estudiar muchas temporadas gripales para identificar un mayor número de hospitalizaciones y así tener la potencia estadística suficiente para explorar las variables predictoras de estas hospitalizaciones. Asimismo, las temporadas de gripe presentan variabilidad entre ellas y algunas son más intensas que otras, por lo que causan más o menos eventos clínicos en la población, como la hospitalización. En los estudios de Norteamérica que hemos citado, al incluir un mayor número de temporadas de gripe han podido demostrar una asociación significativa entre el primer, el segundo y el tercer trimestres del embarazo con una tasa más alta de hospitalizaciones atribuibles a la gripe. Las cifras más bajas de hospitalización que hemos encontrado en nuestro estudio también podrían explicarse por las diferencias existentes entre el sistema sanitario catalán y el sistema sanitario norteamericano. En Norteamérica, la población no cuenta con acceso universal a los servicios de atención primaria, y por lo tanto los pacientes pueden buscar con más frecuencia la atención hospitalaria. En España, la atención primaria es de acceso universal, por lo que las embarazadas que presenten un cuadro clínico asociado a la gripe podrían ser tratadas inicialmente en atención primaria, y solo los casos más graves o que no se resuelvan en este nivel serían atendidos en el hospital. De manera similar a España, en Suecia, país donde la atención primaria es de acceso universal, Merk et al. (233), en un estudio sobre las hospitalizaciones asociadas a la gripe en embarazadas, evidenciaron que el número de mujeres que es necesario vacunar para prevenir una hospitalización asociada a la gripe en

embarazadas era de 4138, frente a las 500 y 750-900 estimadas, respectivamente, en los estudios de los Estados Unidos y Canadá antes descritos. Asimismo, Jit et al. (234) realizaron en el Reino Unido un estudio de coste-efectividad de la vacunación antigripal en embarazadas, y estimaron que las gestantes con gripe tendrían un riesgo de un 14% de realizar una visita ambulatoria asociada a la gripe y de un 2,2% de sufrir una hospitalización asociada a la gripe. Por tal motivo, según los hallazgos de estos investigadores solo resultaría coste-efectivo vacunar a las embarazadas debido a que la inmunización materna puede proteger también a sus recién nacidos. Lamentablemente, no puede realizarse una comparación directa entre las tasas de eventos clínicos asociados a la gripe en embarazadas estimadas en nuestro estudio y las reportadas en los escasos estudios europeos previamente mencionados, debido a que dichos estudios emplearon una metodología distinta para estimar la carga de enfermedad atribuible a la gripe en las gestantes. Sin embargo, en los estudios europeos realizados en Suecia y en el Reino Unido se evidencia que la carga de enfermedad atribuible a la gripe en gestantes estaría por debajo de la reportada en estudios similares realizados en Norteamérica. Los hallazgos en los estudios europeos serían similares a los observados en nuestra cohorte de estudio en Cataluña, España, donde hemos encontrado que la carga de la gripe en las gestantes estaría por debajo de las cifras reportadas en los Estados Unidos y Canadá.

Nuestros resultados sugieren que las gestantes tienen más riesgo de visitas ambulatorias y de hospitalizaciones atribuibles a la gripe que las mujeres no embarazadas, y por ello, la recomendación de vacunar a este colectivo continúa siendo la medida de prevención principal que deben llevar a cabo los profesionales sanitarios que están en contacto con las gestantes a lo largo del embarazo. Nuestro estudio añade información valiosa al cuerpo de evidencia existente en relación con la carga de enfermedad que representa la gripe en las mujeres embarazadas en Europa, donde hay muy pocos datos poblacionales del impacto de la gripe en este colectivo.

## 10. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Las fortalezas de esta tesis son haber utilizado una cohorte muy numerosa de gestantes de Cataluña, de la cual se dispone de amplia información demográfica y clínica que incluye datos de las inmunizaciones recibidas, de las visitas ambulatorias y de las hospitalizaciones. La cohorte de estudio está constituida por aproximadamente 250.000 embarazadas que recibieron control prenatal en los servicios de ASSIR de Cataluña durante cinco temporadas de gripe, de 2008-2009 a 2012-2013, de las cuales fue posible determinar tanto la cobertura vacunal antigripal como las tasas de visitas ambulatorias y de hospitalizaciones atribuibles a la gripe durante en el periodo de estudio. Asimismo, en esta tesis se han explorado los conocimientos, las actitudes y las prácticas de los ginecólogos-obstetras y de las matronas responsables del control prenatal de las gestantes de la cohorte de estudio. Los profesionales de atención materna encuestados provenían de todos los servicios de ASSIR de Cataluña y proporcionaron información significativa y completa sobre las dos vacunas sistemáticas recomendadas actualmente a las gestantes en Cataluña: la vacuna antigripal y la vacuna frente a la tosferina. Nuestros resultados han identificado las principales barreras a la inmunización materna que presentan estos trabajadores sanitarios, así como las estrategias que consideran más importantes para mejorar las coberturas de vacunación en las embarazadas.

En España no existen estudios publicados similares a los que conforman esta tesis doctoral. En Europa son muy escasas las publicaciones disponibles y, hasta donde conocemos, no se han publicado otros estudios de base poblacional sobre las coberturas de gripe estacional ni sobre la morbilidad atribuible a la gripe en gestantes que incluyan tanto hospitalizaciones como visitas ambulatorias. Sin embargo, a pesar de que esta tesis proporciona evidencia sólida respecto a la inmunización materna, tanto nacional como europea, existen algunas limitaciones. La limitación principal es inherente a todos los estudios que utilizan bases de datos provenientes de registros médicos obtenidos con fines distintos a la investigación.

La base de trabajo proporcionada por el SIDIAP captura la información que registran los profesionales sanitarios de atención primaria al visitar a sus pacientes, y por lo tanto no contiene información sobre algunas variables de interés. Por ejemplo, algunos potenciales predictores de la vacunación, como serían las actitudes de las gestantes y de los trabajadores de atención materna, no están contenidos en la base de datos del SIDIAP. A pesar de las limitaciones descritas, el diseño y el análisis de los datos empleados en nuestro estudio han permitido evitar los sesgos de selección y de información presentes en la mayoría de las publicaciones previas. La cohorte de gestantes de nuestro estudio está formada por mujeres embarazadas con diversas combinaciones de tiempo de gestación (semana gestacional) y de tiempo calendario (día de la campaña de vacunación antigripal), de las cuales se disponía de los registros de vacunación procedentes de sus respectivas historias clínicas electrónicas. Estas características de la cohorte de estudio han permitido incluir todas las embarazadas susceptibles de ser vacunadas durante una determinada campaña de vacunación y no incluir solo a las gestantes en los últimos trimestres del embarazo o solo aquellas que habían tenido un parto a término, como sucede en la mayoría de las publicaciones previas. En nuestro estudio hemos realizado el seguimiento de cada una de las gestantes tanto a lo largo de su embarazo como a lo largo de la campaña de vacunación antigripal. Para tal fin, hemos utilizado un nuevo enfoque metodológico que consistió en un modelo de regresión de Cox con interacciones flexibles con el tiempo, mediante el cual hemos podido evidenciar que hay periodos específicos, tanto del tiempo de gestación como del tiempo calendario (día de la campaña de vacunación), en que las gestantes presentan coberturas de vacunación antigripal más bajas. Este tipo de análisis no se ha utilizado en otras publicaciones que se han limitado a estimar las coberturas vacunales en embarazadas como una simple proporción, ignorando que el embarazo es una condición con una duración finita y que las gestantes solo pueden ser consideradas «en riesgo» durante el periodo de tiempo que su gestación coincide con el periodo de la campaña de vacunación antigripal. Este mismo principio es el que se ha utilizado cuando se ha realizado la estimación de

las hospitalizaciones y de las visitas ambulatorias atribuibles a la gripe. En este último análisis, el tiempo que la gestante estaba «en riesgo» correspondía a la intersección del intervalo conformado por el inicio y el fin de la gestación con el intervalo conformado por el inicio y el fin de cada uno de los tres periodos de estudio (periodo de no gripe, periodo de gripe no epidémica y periodo de gripe epidémica). Adicionalmente a estos periodos de riesgo también se han estimado las tasas de hospitalizaciones y de visitas ambulatorias según el trimestre gestacional, siguiendo la misma estrategia descrita.

Finalmente, otra limitación de la tesis está relacionado con el instrumento empleado para explorar los conocimientos, las actitudes y las prácticas de los ginecólogos-obstetras y de las matronas de los servicios de ASSIR de Cataluña en cuanto a la inmunización materna. Utilizar un cuestionario autoadministrado como instrumento de recogida de datos hace posible la existencia de un sesgo de respuesta. Asimismo, otros sesgos asociados a los cuestionarios son el de selección y el de representación. En el caso del sesgo de selección, es posible que los profesionales de atención materna que aceptaron participar fueran aquellos con mayor interés en el tema de la inmunización materna. En cuanto al sesgo de representación, según la información obtenida de los servicios de ASSIR de Cataluña, en nuestra encuesta ha participado una mayor proporción de trabajadores de atención materna más jóvenes. Por lo tanto, es probable que estos trabajadores tengan más conocimiento sobre la inmunización materna y en consecuencia prescriban con más frecuencia las vacunas recomendadas a las gestantes en comparación con sus colegas de mayor edad. A pesar de que nuestro estudio alcanzó solo un 23% de tasa de respuesta, la mayoría de los estudios similares publicados previamente eran encuestas cuya población de estudio se limitaba a un único centro y un solo grupo de trabajadores sanitarios, además de usar una muestra de conveniencia y centrarse en una sola vacuna. En contraste, nuestro estudio consistió en una encuesta dirigida a los dos colectivos de trabajadores de atención materna que realizan el control prenatal en todos los servicios de ASSIR de Cataluña, en relación con las dos vacunas (gripe y tosferina)

actualmente recomendadas a las gestantes en Cataluña, por lo que consideramos que los resultados obtenidos añaden una evidencia significativa respecto a las barreras frente a la inmunización materna que presentan los profesionales que atienden a las embarazadas, y que tienen un papel fundamental en cualquier estrategia dirigida a mejorar las coberturas de vacunación en estas mujeres.

## 11. CONCLUSIONES

- I. Es importante tener en cuenta tanto el tiempo de gestación (edad gestacional) como el tiempo calendario (día de la campaña de vacunación antigripal) al estimar las coberturas vacunales en embarazadas para comprender mejor la dinámica de la vacunación en gestantes y así poder diseñar e implementar estrategias de inmunización específicamente dirigidas a este colectivo.
- II. Las coberturas vacunales frente a la gripe estacional son más altas durante el segundo y el tercer trimestres de embarazo en comparación con el primer trimestre. Asimismo, la cobertura vacunal es más alta durante las primeras semanas de la campaña de vacunación antigripal y disminuye progresivamente hacia el final de esta.
- III. El principal predictor de vacunación en la cohorte de estudio fue la vacunación antigripal previa. Las mujeres previamente vacunadas se vacunaron más frente a la gripe durante las primeras semanas del embarazo que las no vacunadas con anterioridad, siendo este efecto mayor durante las primeras semanas de la campaña de vacunación.
- IV. Una gran proporción de los profesionales de atención materna afirmó conocer la indicación y prescribir la vacuna antigripal tanto durante el segundo como en el tercer trimestre del embarazo, así como en gestantes con enfermedades respiratorias o cardíacas crónicas. Sin embargo, solo un tercio de estos profesionales afirmaron conocer o prescribir la vacuna antigripal durante el primer trimestre de gestación.
- V. Casi la totalidad de los profesionales de atención materna afirmaron conocer la indicación de la vacunación contra la tosferina a partir de las 27 semanas de gestación, y una proporción muy elevada afirmó prescribirla.
- VI. La principal barrera identificada en los ginecólogos-obstetras para no vacunar a las embarazadas fue la falta de hábito en la administración de vacunas, mientras que en las matronas fue el temor a los efectos adversos de la vacunación.

- VII. Las estrategias consideradas más importantes para mejorar las coberturas vacunales fueron que las recomendaciones de inmunización materna constaran en el carnet de la embarazada y la formación continuada sobre inmunización materna.
- VIII. Las tasas de visitas ambulatorias y de hospitalizaciones por enfermedad respiratoria o cardiovascular en la cohorte de estudio fueron significativamente más altas durante la temporada de gripe epidémica que en las temporadas de gripe no epidémica y de no gripe.
- IX. La tasa de visitas ambulatorias por enfermedad respiratoria o cardiovascular durante la temporada de gripe epidémica es mayor en las gestantes que en las mujeres no gestantes. Durante la temporada de gripe epidémica, las gestantes en el segundo trimestre tuvieron la tasa más alta de visitas ambulatorias (153 por 10.000 mujeres-mes).
- X. Las variables asociadas con una tasa más alta de visitas ambulatorias atribuibles a la gripe fueron el primer y el segundo trimestres de gestación y presentar comorbilidad.
- XI. La tasa de hospitalizaciones por enfermedad respiratoria o cardiovascular durante la temporada de gripe epidémica es mayor en las gestantes en comparación con las mujeres no gestantes. Durante la temporada de gripe epidémica, las gestantes en el tercer trimestre tuvieron la tasa más alta de hospitalizaciones (1,60 por 10.000 mujeres-mes).
- XII. Las variables asociadas con una tasa más alta de hospitalizaciones atribuibles a la gripe fueron el tercer trimestre de gestación, presentar comorbilidad, vivir en un área rural y la temporada de gripe pandémica.

## 12. CONCLUSIONS

- I. To get a full understanding of vaccination dynamics, it is important to take into account both gestational time (gestational age) and calendar time (day of influenza vaccination campaign) when estimating vaccination coverage among pregnant women. This kind of analysis will provide valuable information to design and implement immunization strategies specifically aimed to this group.
- II. Vaccination coverage against seasonal influenza is higher during the second and third gestational trimesters, compared to the first gestational trimester. Likewise, vaccination coverage was higher during the first weeks of the influenza vaccination campaign, decreasing progressively towards the end of the vaccination campaign.
- III. The main predictor of vaccination in the study cohort was prior influenza vaccination. Previously vaccinated women were more frequently vaccinated against influenza during the first weeks of pregnancy, compared to non-previously vaccinated women. Additionally, this effect was even greater during the first weeks of the vaccination campaign.
- IV. A high proportion of maternal care providers stated to be aware of influenza vaccine recommendation and prescribing vaccine both during the second/third trimester of pregnancy, as well as to pregnant women with chronic respiratory or cardiac conditions. However, only one third of these professionals reported to be aware of influenza vaccine recommendation or prescribing the vaccine during the first gestational trimester.
- V. Almost all maternal care providers stated that they were aware of pertussis vaccine recommendation from 27 weeks of gestation and also a very high proportion stated that they prescribed it.
- VI. The main barrier among obstetricians-gynecologists for not offering vaccines to pregnant women was the lack of experience administering vaccines, while among midwives the main barrier was the concern related to vaccine adverse effects.

- VII. The strategies considered most important to improve maternal immunization uptake were that vaccine recommendations must be included in the pregnant woman's booklet and also receiving training sessions about maternal immunization.
- VIII. The rates of outpatient visits and hospitalizations due to respiratory and cardiovascular illness among the study cohort were higher during the "epidemic influenza" season compared to the "non-epidemic influenza" season or "non-influenza" season.
- IX. The rate of outpatient visits due to respiratory and cardiovascular illness during the epidemic influenza season was higher among pregnant women compared to non-pregnant women. During the epidemic influenza season, pregnant women in the second trimester had the highest rate of outpatient visits (153 visits per 10,000 women-months).
- X. The variables associated with a higher rate of outpatient visits attributable to influenza were being in the first and second gestational trimesters and having any comorbidity.
- XI. The rate of hospitalizations due to respiratory and cardiovascular illness during the epidemic influenza season was higher among pregnant women compared to non-pregnant women. During the epidemic influenza season pregnant women in the third trimester had the highest rate of hospitalizations (1.60 admissions per 10,000 women-months).
- XII. The variables associated with a higher rate of hospitalizations attributable to influenza were the third gestational trimester, having any comorbidity, living in a rural area, and the pandemic influenza season.

### 13. AGRADECIMIENTOS

Mi principal agradecimiento es para la directora de mi tesis, Prof. Magda Campins, por su continuo apoyo, experiencia y entusiasmo en este proyecto. Su liderazgo, la búsqueda continua de la excelencia en la ejecución de esta tesis y sobre todo su calidad humana me han permitido desarrollar cada uno de los objetivos más allá de mis expectativas iniciales.

A mis padres, por darme siempre su apoyo incondicional en todos los objetivos que me he trazado en la vida, tanto personales como profesionales. Sin lugar a dudas, son ellos quienes me han dado la seguridad, la fuerza y el coraje para volar cada vez más alto, y les estoy y estaré siempre infinitamente agradecida por estar a mi lado en cada nueva etapa o reto de mi vida.

A Lorenzo Azzalini, por respetar mi esencia y mis sueños, y por estimularme a seguir siempre adelante a pesar de las dificultades y las pruebas que se nos han presentado en el camino que llevamos recorrido juntos hasta ahora. Espero seguir adelante, más fuertes y cada vez más unidos, conquistando nuestros sueños, ahora al lado de nuestra hija.

A Lisa Azzalini, porque ser madre ha dado otra dimensión a todos los aspectos de mi vida, incluyendo el profesional. Lisa no solo se ha convertido en mi motor principal para seguir creciendo, sino que me ha hecho valorar las cosas realmente importantes y me ha dado más fuerza y ganas para continuar luchando por mis metas con esfuerzo y perseverancia.

A David Buckeridge y Aman Verma, de la Universidad McGill de Canadá, que me hicieron trabajar fuera de mi zona de confort y adquirir en los meses que duró mi rotación en Health Informatics Lab una experiencia en epidemiología que me servirá en todos los futuros proyectos de investigación que se me presenten por delante.

A Cristina Martínez y Miriam Burballa, por ayudarme de manera tan eficiente en la ejecución de la encuesta a los profesionales de los servicios de

ASSIR de Cataluña y proporcionarme acceso a la información necesaria para poder desarrollar un trabajo de investigación completo y sólido.

A mis colegas del Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología del Hospital Univeritari Vall d'Hebron, de Barcelona, por sus valiosos comentarios en este proyecto de tesis doctoral que han permitido mejorar ciertos aspectos y sobre todo han sido un estímulo para seguir trabajando arduamente en la ejecución del análisis de los datos.

A Daniela Paolotti y Maurizio Bonati, por acogerme en sus respectivos laboratorios de epidemiología como estudiante de doctorado visitante al trasladar mi residencia a Italia. Gracias a ambos por su ayuda y sus valiosos comentarios en relación con el tercer objetivo de esta tesis doctoral.

A Susanna Esposito, por interesarse en mi investigación sobre la inmunización materna y permitirme desarrollar un artículo de revisión que tocara en profundidad el papel crucial de los profesionales de atención materna en la vacunación de las gestantes.

A Adelchi Azzalini, por resolver una duda importante que se me presentó durante la elaboración del código de R destinado al análisis estadístico del tercer objetivo de la tesis doctoral. Gracias, estimado suegro, por concederme tu valioso tiempo y tu ayuda.

A los profesionales sanitarios de la ciudad de Milán que me ayudaron a vacunarme contra la gripe y la tosferina cuando estuve embarazada. Al estar tan concienciada de la importancia de vacunarme adecuadamente durante dicho periodo de mi vida a raíz de la investigación que llevaba a cabo sobre la inmunización materna, era para mí fundamental recibir la vacuna de la gripe y de la tosferina para proteger a mi bebé y a mí misma.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations. Inter-agency group for child mortality estimation. Levels and trends in child mortality. Report 2018. New York: UN; 2018.
2. World Health Organization. GHO. Visualizations. Child mortality. WHO. (Consultado el 13/11/2018.) Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.wrapper.CHILDCODv?lang=en#>
3. OMS, UNICEF. Todos los recién nacidos: un plan de acción para poner fin a la mortalidad prevenible: resumen de orientación. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014. (Consultado el 10/9/2018.) Disponible en: [http://www.who.int/pmnch/about/governance/partnersforum/enap\\_exesummary\\_es.pdf](http://www.who.int/pmnch/about/governance/partnersforum/enap_exesummary_es.pdf)
4. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee ACC, Waiswa P, et al. Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384(9938):189-205.
5. United Nations. Sustainable development goals, 17 goals to transform our world. 2015. (Consultado el 20/1/2017.) Disponible en: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/>
6. Alkema L, Chou D, Hogan D, Zhang S, Moller A-B, Gemmill A, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet*. 2016;387(10017):462-74.
7. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-33.
8. United Nations. Estrategia mundial para la salud de la mujer, el niño y el adolescente (2016-2030). New York: UN; 2016.
9. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2015: conclusions and recommendations. *Relev Epidemiol Hebd*.

- 2015;90(22):261-78.
10. Meulen AS, Bergquist S, Klugman KP. Global perspectives on maternal immunisation. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:685-6.
  11. Fouda GG, Martinez DR, Swamy GK, Permar SR. The impact of IgG transplacental transfer on early life immunity. *ImmunoHorizons.* NIH Public Access. 2018;2(1):14-25.
  12. Vermillion MS, Klein SL. Pregnancy and infection: using disease pathogenesis to inform vaccine strategy. *npj Vaccines.* 2018;3(1):6.
  13. Steinhoff MC, Katz J, Englund JA, Khattry SK, Shrestha L, Kuypers J, et al. Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):981-9.
  14. Marchant A, Sadarangani M, Garand M, Dauby N, Verhasselt V, Pereira L, et al. Maternal immunisation: collaborating with mother nature. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):e197-e208.
  15. Omer SB. Maternal immunization. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1256-67.
  16. Englund J, Glezen WP, Piedra PA. Maternal immunization against viral disease. *Vaccine.* 1998;16(14-15):1456-63.
  17. Healy CM. Vaccines in pregnant women and research initiatives. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55:474-86.
  18. World Health Organization. An introduction manual for national immunization programme managers and policy makers. How to implement influenza vaccination of pregnant women. Geneva: WHO; 2016.
  19. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):695-701.
  20. Blencowe H, Lawn J, Vandelaer J, Roper M, Cousens S. Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int J Epidemiol.* 2010;39(Suppl 1):i102-9.
  21. Keller-Stanislawski B, Englund JA, Kang G, Mangtani P, Neuzil K, Nohynek H, et al. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence

- of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine*. 2014;32(52):7057-64.
22. 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(9953):1521-8.
  23. Heath PT. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. *Vaccine*. 2016;34:2876-9.
  24. Saso A, Kampmann B. Vaccination against respiratory syncytial virus in pregnancy: a suitable tool to combat global infant morbidity and mortality? *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):e153-63.
  25. Bergin N, Murtagh J, Philip RK. Maternal vaccination as an essential component of life-course immunization and its contribution to preventive neonatology. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5). pii: E847.
  26. Vojtek I, Dieussaert I, Doherty TM, Franck V, Hanssens L, Miller J, et al. Maternal immunization: where are we now and how to move forward? *Ann Med*. 2018;50(3):193-208.
  27. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Manual de vacunacions - Quaderns de Salut Pública 14. 4.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Direcció General de Salut Pública; 2006.
  28. Generalitat de Catalunya. Agència de Salut Pública. Vacunació de les dones embarassades contra la tos ferina a Catalunya. 2014. (Consultado el 4/12/2018.) Disponible en: [http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home\\_canal\\_salut/professionals/temes\\_de\\_salut/vacunacions/documents/arxiu/vac\\_tos\\_ferina\\_embarassades\\_170114.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vacunacions/documents/arxiu/vac_tos_ferina_embarassades_170114.pdf)
  29. Rasmussen SA, Watson AK, Kennedy ED, Broder KR, Jamieson DJ. Vaccines and pregnancy: past, present, and future. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(3):161-9.
  30. Nishiura H. Smallpox during pregnancy and maternal outcomes. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(7):1119-21.

31. Burkhardt A. Zur Intrauterinen vaccination. Arch Klin Med. 1879;24(506).
32. Lichty JA, Slavin B, Bradford WWL, Bradford WWL, Litchy J, Slavin B, et al. An attempt to increase resistance to pertussis in newborn infants by immunizing their mothers during pregnancy. J Clin Invest. 1938;17(5):613-21.
33. Kendrick P, Eldering G. Immunity response of mothers and babies to injections of pertussis vaccine during pregnancy. Am J Dis Child. 1945;70:25-8.
34. Brown GC, Carroll CJ. Antibody response of pregnant women to poliomyelitis vaccine and passive transfer to infants. J Immunol. 1958;81(5):389-95.
35. Schofield F, Tucker V, Westbrook G. Neonatal tetanus in New Guinea. Effect of active immunization in pregnancy. BMJ. 1961;2(5255):785-9.
36. Munoz FM. Current challenges and achievements in maternal immunization research. Front Immunol. 2018;9(Mar):1-7.
37. Chu HY, Englund JA. Maternal immunization. Birth Defects Res. 2017;109(5):379-86.
38. WHO | Maternal and Neonatal Tetanus Elimination (MNTE). WHO. World Health Organization; 2018;
39. Rubin FA, Koso-Thomas M, Isaacs MB, Piper J, Read J, Nesin M. Maternal immunization efforts of the National Institutes of Health. Vaccine. 2015;33(47):6380-7.
40. Gall SA. Vaccines for pertussis and influenza: recommendations for use in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2008;51(3):486-97.
41. Kohl KS, Bonhoeffer J, Braun MM, Chen RT, Duclos P, Heijbel H, et al. The Brighton Collaboration: creating a global standard for case definitions (and guidelines) for adverse events following immunization. Advances in patient safety: from research to implementation (Volume 2: Concepts and methodology). Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005.
42. 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(15):1555-64.
43. Madhi SA, Nunes MC, Weinberg A, Kuwanda L, Hugo A, Jones S, et al. Contribution of serologic assays in the evaluation of influenza virus infection rates and vaccine efficacy in pregnant women: report from randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1773-9.
  44. Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, Tégouété I, Pasetti MF, Kodio M, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(9):1026-35.
  45. World Health Organization. Meningococcal A conjugate vaccine: updated guidance. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;8(90):57-68.
  46. Raya BA, Edwards KM, Scheifele DW, Halperin SA, Abu Raya B, Edwards KM, et al. Pertussis and influenza immunisation during pregnancy: a landscape review. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):e209-22.
  47. Sheffield JS, Munoz FM, Beigi RH, Rasmussen SA, Edwards KM, Read JS, et al. Research on vaccines during pregnancy: reference values for vital signs and laboratory assessments. *Vaccine*. 2013;31(40):4264-73.
  48. Bonhoeffer J, Kochhar S, Hirschfeld S, Heath PT, Jones CE, Bauwens J, et al. Global alignment of immunization safety assessment in pregnancy – The GAIA project. *Vaccine*. 2016;34(49):5993-7.
  49. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 15-16 June 2016. WHO; 2016. (Consultado el 9/11/2018.) Disponible en: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/reports/Jul\\_2016/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Jul_2016/en/)
  50. Centers for Disease Control and Prevention. 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 Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(7):131-5.
  51. Amirthalingam G, Brown CS, Campbell H, Chand MA, Fry NK. New public health England guidelines for managing pertussis in England. *J Infect*.

- 2017;74(2):202-4.
52. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Ramsay M, Miller E, et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis.* 2016;63(Suppl 4):S236-43.
  53. 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(1):9-14.
  54. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):3-8.
  55. Roberts JN, Gruber MF. Regulatory considerations in the clinical development of vaccines indicated for use during pregnancy. *Vaccine.* 2015;33(8):966-72.
  56. Gruber MF. The US FDA pregnancy lactation and labeling rule – implications for maternal immunization. *Vaccine.* 2015;33(47):6499-500.
  57. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. Clinical development and requirements for licensure of vaccines intended for use during pregnancy to prevent disease in the infant. 2015. (Consultado el 9/10/2018.) Disponible en: [https://www.pharmamedtechbi.com/~media/Supporting%20Documents/The%20Pink%20Sheet%20DAILY/2015/November/Pregnancy\\_vaccines\\_AC\\_FD\\_A\\_brfg\\_revised\\_11102015.pdf](https://www.pharmamedtechbi.com/~media/Supporting%20Documents/The%20Pink%20Sheet%20DAILY/2015/November/Pregnancy_vaccines_AC_FD_A_brfg_revised_11102015.pdf)
  58. Menikoff J, Kaneshiro J, Pritchard I. The common rule, updated. *N Engl J Med.* 2017;376(7):613-5.
  59. Overcoming barriers and identifying opportunities for developing maternal immunizations: recommendations from the National Vaccine Advisory Committee. *Public Health Rep.* 2017;132(3):271-84.
  60. Heininger U, Holm K, Caplanusi I, Bailey SR, Asfijah Abdoellah S, Arellano

- F, et al. Guide to active vaccine safety surveillance: report of CIOMS working group on vaccine safety – executive summary. *Vaccine*. 2017;35(32):3917-21.
61. Heath PT, Culley FJ, Jones CE, Kampmann B, Le Doare K, Nunes MC, et al. Group B Streptococcus and respiratory syncytial virus immunisation during pregnancy: a landscape analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):e223-34.
  62. Phadke VK, Omer SB. Maternal vaccination for the prevention of influenza: current status and hopes for the future. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(10):1255-80.
  63. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol*. 1953;7:320-38.
  64. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today*. 1993;14(7):353-6.
  65. Szekeres-Bartho J, Wegmann TG. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J Reprod Immunol*. 1996;31(1-2):81-95.
  66. Pazos M, Sperling RS, Moran TM, Kraus TA. The influence of pregnancy on systemic immunity. *Immunol Res*. 2012;54(1-3):254-61.
  67. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425-33.
  68. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and Infection. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2211-8.
  69. Zoller AL, Schnell FJ, Kersh GJ. Murine pregnancy leads to reduced proliferation of maternal thymocytes and decreased thymic emigration. *Immunology*. 2007;121(2):207-15.
  70. Clarke AG, Kendall MD. The thymus in pregnancy: the interplay of neural, endocrine and immune influences. *Immunol Today*. 1994;15(11):545-52.
  71. Kraus TA, Engel SM, Sperling RS, Kellerman L, Lo Y, Wallenstein S, et al. Characterizing the pregnancy immune phenotype: results of the Viral

- Immunity and Pregnancy (VIP) study. *J Clin Immunol*. 2012;32(2):300-11.
72. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Huang H, Oishi K, Mori S, et al. Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: implications for genesis of neurodevelopmental disorders. *Schizophr Res*. 2008;99(1-3):56-70.
  73. Williams PJ, Searle RF, Robson SC, Innes BA, Bulmer JN. Decidual leucocyte populations in early to late gestation normal human pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2009;82(1):24-31.
  74. Medina KL, Kincade PW. Pregnancy-related steroids are potential negative regulators of B lymphopoiesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(12):5382-6.
  75. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(5):389-96.
  76. Steffen R. Changing travel-related global epidemiology of hepatitis A. *Am J Med*. 2005;118(Suppl):46S-9S.
  77. Ampomah P, Stevenson L, Ofori MF, Barfod L, Hviid L. Kinetics of B cell responses to *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 in Ghanaian women naturally exposed to malaria parasites. *J Immunol*. 2014;192(11):5236-44.
  78. Requena P, Campo JJ, Umbers AJ, Ome M, Wangnapi R, Barrios D, et al. Pregnancy and malaria exposure are associated with changes in the B cell pool and in plasma eotaxin levels. *J Immunol*. 2014;193(6):2971-83.
  79. Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(2 Pt 1):282-8.
  80. Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Role of prolactin in B cell regulation in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2014;269(1-2):76-86.
  81. Bondt A, Wuhrer M, Kuijper TM, Hazes JMW, Dolhain RJEM. Fab glycosylation of immunoglobulin G does not associate with improvement of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):274.
  82. Bondt A, Selman MHJ, Deelder AM, Hazes JMW, Willemsen SP, Wuhrer M,

- et al. Association between galactosylation of immunoglobulin G and improvement of rheumatoid arthritis during pregnancy is independent of sialylation. *J Proteome Res.* 2013;12:4522-31.
83. Yoshimura T, Inaba M, Sugiura K, Nakajima T, Ito T, Nakamura K, et al. Analyses of dendritic cell subsets in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2003;50(2):137-45.
  84. Della Bella S, Giannelli S, Cozzi V, Signorelli V, Cappelletti M, Cetin I, et al. Incomplete activation of peripheral blood dendritic cells during healthy human pregnancy. *Clin Exp Immunol.* 2011;164(2):180-92.
  85. Ueda Y, Hagihara M, Okamoto A, Higuchi A, Tanabe A, Hirabayashi K, et al. Frequencies of dendritic cells (myeloid DC and plasmacytoid DC) and their ratio reduced in pregnant women: comparison with umbilical cord blood and normal healthy adults. *Hum Immunol.* 2003;64(12):1144-51.
  86. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626-38.
  87. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3 Suppl):S3-8.
  88. Jost S, Quillay H, Reardon J, Peterson E, Simmons RP, Parry BA, et al. Changes in cytokine levels and NK cell activation associated with influenza. *PLoS One.* 2011;6(9):e25060.
  89. Koga K, Cardenas I, Aldo P, Abrahams VM, Peng B, Fill S, et al. Activation of TLR3 in the trophoblast is associated with preterm delivery. *Am J Reprod Immunol.* 2009;61(3):196-212.
  90. Cardenas I, Means RE, Aldo P, Koga K, Lang SM, Booth CJ, et al. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor. *J Immunol.* 2010;185(2):1248-57.
  91. Blanchard-Rohner G, Eberhardt C. Review of maternal immunisation during pregnancy: focus on pertussis and influenza. *Swiss Med Wkly.* 2017;147(4344):w14526.

92. Wang Y, Zhao S. Vascular biology of the placenta. San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
93. Bright NA, Ockleford CD. Cytotrophoblast cells: a barrier to maternofetal transmission of passive immunity. *J Histochem Cytochem.* 1995;43(9):933-44.
94. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol.* 2014;5:520.
95. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1996;36(5):248-55.
96. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:985646.
97. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Peri R, et al. The induction of breast milk pertussis specific antibodies following gestational tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination. *Vaccine.* 2014;32(43):5632-7.
98. Munoz FM, Englund JA, Cheesman CC, Maccato ML, Pinell PM, Nahm MH, et al. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation. *Vaccine.* 2001;20(5-6):826-37.
99. Schlaudecker EP, Steinhoff MC, Omer SB, McNeal MM, Roy E, Arifeen SE, et al. IgA and neutralizing antibodies to influenza A virus in human milk: a randomized trial of antenatal influenza immunization. *PLoS One.* 2013;8(8):e70867.
100. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis.* 2013;56(4):539-44.
101. Sperling RS, Engel SM, Wallenstein S, Kraus TA, Garrido J, Singh T, et al. Immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccination received during pregnancy or postpartum. *Obs Gynecol.* 2012;119(3):631-9.

102. Gupta I, Ratho RK. Immunogenicity and safety of two schedules of hepatitis B vaccination during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2003;29(2):84-6.
103. Hulka JF. Effectiveness of polyvalent influenza vaccine in pregnancy. Report of a controlled study during an outbreak of Asian influenza. *Obstet Gynecol.* 1964;23:830-7.
104. Murray DL, Imagawa DT, Okada DM, St Geme JW. Antibody response to monovalent A/New Jersey/8/76 influenza vaccine in pregnant women. *J Clin Microbiol.* 1979;10(2):184-7.
105. Kay AW, Bayless NL, Fukuyama J, Aziz N, Dekker CL, Mackey S, et al. Pregnancy does not attenuate the antibody or plasmablast response to inactivated influenza vaccine. *J Infect Dis.* 2015;212(6):861-70.
106. Christian LM, Porter K, Karlsson E, Schultz-Cherry S, Iams JD. Serum proinflammatory cytokine responses to influenza virus vaccine among women during pregnancy versus non-pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(1):45-53.
107. Schlaudecker EP, McNeal MM, Dodd CN, Ranz JB, Steinhoff MC. Pregnancy modifies the antibody response to trivalent influenza immunization. *J Infect Dis.* 2012;206(11):1670-3.
108. Bischoff AL, Følsgaard NV, Carson CG, Stokholm J, Pedersen L, Holmberg M, et al. Altered response to A(H1N1)pnd09 vaccination in pregnant women: a single blinded randomized controlled trial. *PLoS One.* 2013;8(4):e56700.
109. Grosheide PM, Schalm SW, van Os HC, Fetter WP, Heijntink RA. Immune response to hepatitis B vaccine in pregnant women receiving post-exposure prophylaxis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;50(1):53-8.
110. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, Tomori O, Calisher CH, Hurtgen X, et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993;87(3):337-9.
111. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized

- clinical trial. *JAMA*. 2014;311(17):1760.
112. 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(33):4117-23.
  113. Brabin BJ, Nagel J, Hagenaaers AM, Ruitenberg E, van Tilborgh AM. The influence of malaria and gestation on the immune response to one and two doses of adsorbed tetanus toxoid in pregnancy. *Bull World Health Organ*. 1984;62(6):919-30.
  114. Hardegree MC, Barile MF, Pittman M, Schofield FD, Maclennan R, Kelly A. Immunization against neonatal tetanus in New Guinea. *Bull World Health Organ*. 1970;43(3):439-51.
  115. Madhi SA, Dangor Z, Heath PT, Schrag S, Izu A, Sobanjo-ter Meulen A, et al. Considerations for a phase-III trial to evaluate a group B Streptococcus polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnant women for the prevention of early- and late-onset invasive disease in young-infants. *Vaccine*. 2013;31:D52-7.
  116. Madhi SA, Cutland CL, Jose L, Koen A, Govender N, Wittke F, et al. Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):923-34.
  117. Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, Kawabata K, Yoshida H, Hatayama H, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination. *J Infect Dis*. 2011;203(9):1301-8.
  118. 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(16):1948-52.
  119. Maertens K, Hoang THT, Caboré RN, Leuridan E. Avidity of maternal pertussis antibodies after vaccination during pregnancy. *Vaccine*. 2015;33(42):5489.

120. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):829-36.
121. Regan AK, Tracey LE, Blyth CC, Richmond PC, Effler PV. A prospective cohort study assessing the reactogenicity of pertussis and influenza vaccines administered during pregnancy. *Vaccine*. 2016;34(20):2299-304.
122. van den Berg JP, Westerbeek EAM, Berbers GAM, van Gageldonk PGM, van der Klis FRM, van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies specific for pertussis, diphtheria, tetanus, haemophilus influenzae type b, and Neisseria meningitidis serogroup C is lower in preterm compared with term infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(9):801-5.
123. Jones CE, Naidoo S, De Beer C, Esser M, Kampmann B, Hesselting AC. Maternal HIV infection and antibody responses against vaccine-preventable diseases in uninfected infants. *JAMA*. 2011;305(6):576-84.
124. Gandhi M, Devaraj S, Sangi-Haghpeykar H, Mastrobattista J. The effect of body mass index on post-vaccination maternal and neonatal pertussis antibody levels. *J Reprod Immunol*. 2015;112:34-7.
125. Cavalcante RS, Kopelman BI, Costa-Carvalho BT. Placental transfer of Haemophilus influenzae type b antibodies in malnourished pregnant women. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(1):47-51.
126. Siddiqua TJ, Ahmad SM, Ahsan KB, Rashid M, Roy A, Rahman SM, et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy and postpartum improves B12 status of both mothers and infants but vaccine response in mothers only: a randomized clinical trial in Bangladesh. *Eur J Nutr*. 2016;55(1):281-93.
127. Nunes MC, Cutland CL, Dighero B, Bate J, Jones S, Hugo A, et al. Kinetics of hemagglutination-inhibiting antibodies following maternal influenza vaccination among mothers with and those without HIV infection and their infants. *J Infect Dis*. 2015;212(12):1976-87.
128. Heyderman RS, Madhi SA, French N, Cutland C, Ngwira B, Kayambo D, et

- al. Group B streptococcus vaccination in pregnant women with or without HIV in Africa: a non-randomised phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(5):546-55.
129. Niewiesk S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Front Immunol.* 2014;5:446.
130. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Vermeiren S, Hens N, Van Damme P, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. *Vaccine.* 2016;34(31):3613-9.
131. Edwards KM. Maternal antibodies and infant immune responses to vaccines. *Vaccine.* 2015;33(47):6469-72.
132. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases.* 13th ed. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editores. Washington DC: Public Health Foundation; 2015.
133. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards MD, editores. *Plotkin's Vaccines.* 7th. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
134. Swamy GK, Heine RP. Vaccinations for pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):184-92.
135. World Health Organization. Vaccines against influenza. WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;47(87):461-76.
136. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older — United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(5):136-8.
137. Grupo de trabajo de vacunación adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. *Vacunación en población adulta.* Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; septiembre 2018. (Consultado el 20/11/2018.) Disponible en:

- <https://www.caib.es/sites/vacunaciones/f/269387>
138. World Health Organization. Maternal and neonatal tetanus (MNT) elimination. Progress towards global MNT elimination. WHO; 2018. (Consultado el 3/9/2018.) Disponible en: [https://www.who.int/immunization/diseases/MNTE\\_initiative/en/index3.html](https://www.who.int/immunization/diseases/MNTE_initiative/en/index3.html)
  139. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper — September 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(35):433-58.
  140. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Información sobre vacunación frente a tos ferina en embarazadas. (Consultado el 3/10/2018.) Disponible en: [http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/Tosferina\\_Embarazadas.htm](http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/Tosferina_Embarazadas.htm)
  141. Ortiz JR, Perut M, Dumolard L, Wijesinghe PR, Jorgensen P, Roper AM, et al. A global review of national influenza immunization policies: analysis of the 2014 WHO/UNICEF Joint Reporting Form on immunization. *Vaccine.* 2016;34(45):5400-5.
  142. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Temporada 2016-2017. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. (Consultado el 15/9/2018.) Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones\\_vacunacion\\_gripe2016\\_2017.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe2016_2017.pdf)
  143. Grupo de trabajo de vacunación adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; julio 2018. (Consultado el 20/11/2018.) Disponible en: [http://www.ffis.es/ups/prl/vacunacion\\_grupos\\_riesgo.pdf](http://www.ffis.es/ups/prl/vacunacion_grupos_riesgo.pdf)
  144. Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus.

- Lancet. 2015;385(9965):362-70.
145. Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. Lancet. 2007;370(9603):1947-59.
  146. Roper MH, Wassilak SGF, Tiwari TSP, Orenstein WA. Tetanus toxoid. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editores. Vaccines. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 746-72.
  147. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(4):334.e1-5.
  148. Donadeu M, Lightowers MW, Fahrion AS, Kessels J, Abela-Ridder B. Weekly epidemiological record: relevé épidémiologique hebdomadaire. Wkly Epidemiol Rec. 2017;3(47):53-76.
  149. World Health Organization. Tétanos. 2018. (Consultado el 25/9/2018.) Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tetanus>
  150. Chu HY, Englund JA. Maternal immunization. Clin Infect Dis. 2014;59(4):560-8.
  151. Rodríguez-Torres A, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Vacuna antigripal. En: Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona: Masson; 2003. p. 331-62.
  152. Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. Emerg Infect Dis. 2006;12(11):1657-62.
  153. Hawker J, Begg N, Blair I, Reintjes R, Weinberg J, Ekdahl K. Communicable disease control and health protection handbook. 3rd ed. Chichester, England: Wiley-Blackwell; 2012.
  154. Zambon MC. The pathogenesis of influenza in humans. Rev Med Virol. 2001;11(4):227-41.
  155. Zhang J, Lamb RA. Characterization of the membrane association of the influenza virus matrix protein in living cells. Virology. 1996;225(2):255-66.
  156. Tan Y, Guan W, Lam TT-Y, Pan S, Wu S, Zhan Y, et al. Differing epidemiological dynamics of influenza B virus lineages in Guangzhou,

- Southern China, 2009-2010. *J Virol*. 2013;87(22):12447-56.
157. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME, et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*. 2004;305(5682):371-6.
  158. Nunes MC, Madhi SA. Prevention of influenza-related illness in young infants by maternal vaccination during pregnancy. *F1000Research*. 2018;7(0):122.
  159. Lee VJ, Ho ZJM, Goh EH, Campbell H, Cohen C, Cozza V, et al. Advances in measuring influenza burden of disease. *Influenza Other Respi Viruses*. 2018;12(1):3-9.
  160. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-8):1-62.
  161. Romero Vivas J, Rubio Alonso M, Corral O, Pacheco S, Agudo E, Picazo JJ. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1997;15(6):289-98.
  162. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng P-YY, Steiner C, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis*. 2012;54(10):1427-36.
  163. De Mateo S. *Vacunas*. Madrid: Elsevier España; 2002. p. 9-13.
  164. San Román Montero JM, Gil Prieto R, Gil Miguel A. Hospitalizaciones relacionadas con el diagnóstico de gripe en España (2005–2015). *Medicina Preventiva*. 2018;23(1):31-7.
  165. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86.
  166. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis*. 2000;181(3):831-7.
  167. Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 “Spanish flu” in Spain. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):668-73.

168. Griffiths PD. Is pregnancy an immunocompromising condition? *Rev Med Virol.* 2010;20(6):341-3.
169. el-Solh AA, Grant BJ. A comparison of severity of illness scoring systems for critically ill obstetric patients. *Chest.* 1996;110(5):1299-304.
170. Mighty HE. Acute respiratory failure in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):360-8.
171. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(1):15-22.
172. Sciscione AC, Ivester T, Largoza M, Manley J, Shlossman P, Colmorgen GHC. Acute pulmonary edema in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;101(3):511-5.
173. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ.* 2007;176(4):463-8.
174. 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(11):1094-102.
175. Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov VK, Link AA, Dimitrov MA, Fisher S, et al. IL-12, TNF- $\alpha$ , and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4933-8.
176. Imrie HJ, McGonigle TP, Liu DT, Jones DR. Reduction in erythrocyte complement receptor 1 (CR1, CD35) and decay accelerating factor (DAF, CD55) during normal pregnancy. *J Reprod Immunol.* 1996;31(3):221-7.
177. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(11):1638-43.
178. Ostensen M, Villiger PM. Immunology of pregnancy – pregnancy as a remission inducing agent in rheumatoid arthritis. *Transpl Immunol.* 2002;9(2-4):155-60.
179. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is associated with a lower risk of onset

- and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain*. 1995;118(Pt 1):253-61.
180. Chaouat G, Tranchot Diallo J, Volumenie JL, Menu E, Gras G, Delage G, et al. Immune suppression and Th1/Th2 balance in pregnancy revisited: a (very) personal tribute to Tom Wegmann. *Am J Reprod Immunol*. 1997;37(6):427-34.
  181. Clark DA, Chaouat G, Wong K, Gorczynski RM, Kinsky R. Review article: Tolerance mechanisms in pregnancy: a reappraisal of the role of class I paternal MHC antigens. *Am J Reprod Immunol*. 2009;63(2):93-103.
  182. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: still important in pregnancy? *Semin Immunopathol*. 2007;29(2):95-113.
  183. Kraus TA, Sperling RS, Engel SM, Lo Y, Kellerman L, Singh T, et al. Peripheral blood cytokine profiling during pregnancy and post-partum periods. *Am J Reprod Immunol*. 2010;64(6):411-26.
  184. Kim JC, Kim HM, Kang YM, Ku KB, Park EH, Yum J, et al. Severe pathogenesis of influenza B virus in pregnant mice. *Virology*. 2014;448:74-81.
  185. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(1):95-100.
  186. Creanga AA, Johnson TF, Graitcer SB, Hartman LK, Al-Samarrai T, Schwarz AG, et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2010;115(4):717-26.
  187. Tempia S, Walaza S, Cohen AL, von Mollendorf C, Moyes J, McAnerney JM, et al. Mortality associated with seasonal and pandemic influenza among pregnant and nonpregnant women of childbearing age in a high-HIV-prevalence setting — South Africa, 1999-2009. *Clin Infect Dis*. 2015;61(7):1063-70.
  188. Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000;107(10):1282-9.

189. Hardy JM, Azarowicz EN, Mannini A, Medearis DN, Cooke RE. The effect of Asian influenza on the outcome of pregnancy, Baltimore, 1957-1958. *Am J Public Health Nations Health*. 1961;51:1182-8.
190. ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ*. 2010;340:c1279.
191. Harris PNA, Dixit R, Francis F, Buettner PG, Leahy C, Burgher B, et al. Pandemic influenza H1N1 2009 in north Queensland – risk factors for admission in a region with a large indigenous population. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2010;34(2):102-9.
192. Yates L, Pierce M, Stephens S, Mill AC, Spark P, Kurinczuk JJ, et al. Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant. *Health Technol Assess*. 2010;14(34):109-82.
193. Acs N, Bánhidly F, Puhó E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(12):989-96.
194. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2005;16(2):216-9.
195. 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. *Commun Dis Rep CDR Rev*. 1994;4(3):R28-32.
196. Mendez-Figueroa H, Raker C, Anderson BL. Neonatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by influenza infection during the 2009 pandemic. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6 Suppl 1):S58-63.
197. Almond D, Currie J. Killing me softly: the fetal origins hypothesis. *J Econ Perspect*. 2011;25(3):153-72.

198. Savitz DA, Fell DB, Ortiz JR, Bhat N. Does influenza vaccination improve pregnancy outcome? Methodological issues and research needs. *Vaccine*. 2015;33(47):6430-5.
199. Hutcheon JA, Savitz DA. Invited commentary: Influenza, influenza immunization, and pregnancy — it's about time. *Am J Epidemiol*. 2016;184(3):187-91.
200. Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2559-67.
201. Livingston RA, Bernstein HH. Prevention of influenza in children. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(4):597-615.
202. Wilking AN, Elliott E, Garcia MN, Murray KO, Munoz FM. Central nervous system manifestations in pediatric patients with influenza A H1N1 infection during the 2009 pandemic. *Pediatr Neurol*. 2014;51(3):370-6.
203. Zenciroglu A, Kundak AA, Aydin M, Okumus N, Dursun A, Ipek MS, et al. Swine influenza A (H1N1) virus infection in infants. *Eur J Pediatr*. 2011;170(3):333-8.
204. Bender JM, Ampofo K, Gesteland P, Sheng X, Korgenski K, Raines B, et al. Influenza virus infection in infants less than three months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(1):6-9.
205. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, Ruuskanen O, Heikkinen T. Admission diagnoses of children 0-16 years of age hospitalized with influenza. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(3):225-31.
206. Katz MA, Tharmaphornpilas P, Chantra S, Dowell SF, Uyeki T, Lindstrom S, et al. Who gets hospitalized for influenza pneumonia in Thailand? Implications for vaccine policy. *Vaccine*. 2007;25(19):3827-33.
207. Malosh RE, Martin ET, Ortiz JR, Monto AS. The risk of lower respiratory tract infection following influenza virus infection: a systematic and narrative review. *Vaccine*. 2018;36(1):141-7.
208. Cantu J, Tita A. Management of influenza in pregnancy. *Am J Perinatol*.

- 2012;30(02):99-104.
209. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017-18 influenza season. *MMWR Recomm Rep.* 2017;66(2):1-20.
  210. Harris J. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA.* 1919;72:978-80.
  211. Freeman D, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1959;78:1172-5.
  212. Greenberg M, Jacobziner H, Pakter J, Weisl BA. Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza, New York City, 1957. *Am J Obstet Gynecol.* 1958;76(4):897-902.
  213. Hollingsworth HM, Pratter MR, Irwin RS. Acute respiratory failure in pregnancy. *J Intensive Care Med.* 1989;4(1):11-34.
  214. ANZIC Influenza Investigators, Webb SAR, Pettilä V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1925-34.
  215. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374(9688):451-8.
  216. Van Kerkhove MD, Vandemaele KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011;8(7):e1001053.
  217. Creanga AA, Kamimoto L, Newsome K, D’Mello T, Jamieson DJ, Zotti ME, et al. Seasonal and 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection during pregnancy: a population-based study of hospitalized cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6 Suppl):S38-45.
  218. Mosby LG, Rasmussen SA, Jamieson DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.*

- 2011;205(1):10-8.
219. Morales Suárez-Varela M, González-Candelas F, Astray J, Alonso J, Garin O, Castro A, et al. Pandemic influenza A (H1N1) infection in pregnant and nonpregnant women in Spain (2009-2010). *Jpn J Infect Dis.* 2014;67(3):163-71.
  220. Paño-Pardo JR, Rodríguez-Baño J, Martínez-Sánchez N, Viasus D, Fariñas MC, Leyes M, et al. Prognosis of 2009 A(H1N1) influenza in hospitalized pregnant women in a context of early diagnosis and antiviral therapy. *Antivir Ther.* 2011;17(4):719-28.
  221. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med.* 2010;362(1):27-35.
  222. Rolland-Harris E, Vachon J, Kropp R, Froot J, Morris K, Pelletier L, et al. Hospitalization of pregnant women with pandemic A(H1N1) 2009 influenza in Canada. *Epidemiol Infect.* 2012;140(7):1316-27.
  223. Griffiths PD, Ronalds CJ, Heath RB. A prospective study of influenza infections during pregnancy. *J Epidemiol Community Health.* 1980;34(2):124-8.
  224. Tuyishime J-D, De Wals P, Moutquin J-M, Frost E. Influenza-like illness during pregnancy: results from a study in the eastern townships, Province of Quebec. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003;25(12):1020-5.
  225. Lindsay L, Jackson LA, Savitz DA, Weber DJ, Koch GG, Kong L, et al. Community influenza activity and risk of acute influenza-like illness episodes among healthy unvaccinated pregnant and postpartum women. *Am J Epidemiol.* 2006;163(9):838-48.
  226. Sokolow LZ, Naleway AL, Li D-K, Shifflett P, Reynolds S, Henninger ML, et al. Severity of influenza and noninfluenza acute respiratory illness among pregnant women, 2010-2012. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(2):202.e1-11.
  227. Dao CN, Kamimoto L, Nowell M, Reingold A, Gershman K, Meek J, et al.

- Adult hospitalizations for laboratory - positive influenza during the 2005-2006 through 2007-2008 seasons in the United States. *J Infect Dis.* 2010;202(6):881-8.
228. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF, Snowden MS, Wood LB, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1705-12.
229. Martin A, Cox S, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kulkarni A, Tepper NK. Respiratory illness hospitalizations among pregnant women during influenza season, 1998-2008. *Matern Child Health J.* 2013;17(7):1325-31.
230. Cox S, Posner SF, McPheeters M, Jamieson DJ, Kourtis AP, Meikle S. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1315-22.
231. Schanzer DL, Langley JM, Tam TWS. Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(8):622-9.
232. Mullooly JP, Barker WH, Nolan Jr TF. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *Public Health Rep.* 1986;101(2):205-11.
233. Merk H, Nylén G, Kühlmann-Berenzon S, Linde A. Number needed to vaccinate to prevent hospitalizations of pregnant women due to inter-pandemic influenza in Sweden, 2003-2009. *Vaccine.* 2014;32(52):7135-40.
234. Jit M, Cromer D, Baguelin M, Stowe J, Andrews N, Miller E, et al. The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales. *Vaccine.* 2011;29(1):115-22.
235. Mertz D, Geraci J, Winkup J, Gessner BD, Ortiz JR, Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine.* 2017;35(4):521-8.

236. Callaghan WM, Chu SY, Jamieson DJ. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in the United States, 1998-2005. *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):919-23.
37. Omer SB, Richards JL, Madhi SA, Tapia MD, Steinhoff MC, Aqil AR, et al. Three randomized trials of maternal influenza immunization in Mali, Nepal, and South Africa: methods and expectations. *Vaccine.* 2015;33(32):3801-12.
238. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women. Stockholm: ECDC; 2012. Disponible en: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Seasonal\\_influenza\\_vaccination\\_of\\_children\\_and\\_pregnant\\_women.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Seasonal_influenza_vaccination_of_children_and_pregnant_women.pdf)
239. Mazagatos C, Delgado-Sanz C, Oliva J, Gherasim A, Larrauri A, Spanish Influenza Surveillance System. Exploring the risk of severe outcomes and the role of seasonal influenza vaccination in pregnant women hospitalized with confirmed influenza, Spain, 2010/11-2015/16. *PLoS One.* 2018;13(8):e0200934.
240. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, Thompson WW, Kleinman K, McAdam A, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 1):585-93.
241. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med.* 2006;355(1):31-40.
242. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Rahman M, et al. Global role and burden of influenza in pediatric respiratory hospitalizations, 1982–2012: a systematic analysis. *PLoS Med.* 2016;13(3):e1001977.
243. Poehling KA, Edwards KM, Griffin MR, Szilagyi PG, Staat MA, Iwane MK, et al. The burden of influenza in young children, 2004-2009. *Pediatrics.* 2013;131(2):207-16.
244. Blanton L, Alabi N, Mustaquim D, Taylor C, Kniss K, Kramer N, et al. Update: Influenza activity in the United States during the 2016-17 season

- and composition of the 2017-18 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(25):668-76.
245. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-128.
246. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet.* 2018;391(10127):1285-300.
247. Ortiz de Lejarazu R, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(7):480-90.
248. Servicio de Prevención de la Enfermedad. Subdirección General de la Promoción, Prevención y Educación para la Salud. Vacunación frente a la gripe estacional. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Dirección General de Salud Pública; 2016. (Consultado el 15/10/2018.) Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017922.pdf>
249. Redondo Margüello E, Jimeno Sanz I. Documento de revisión técnica sobre la gripe en la Comunidad de Madrid. Madrid: IMC; 2016.
250. Rotrosen ET, Neuzil KM. Influenza: a global perspective. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(4):911-36.
251. European Centre for Disease Prevention and Control. Types of seasonal influenza vaccine. ECDC; 2018 (Consultado el 22/11/2018.) Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/types-of-seasonal-influenza-vaccine>
252. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine schedules for seasonal influenza in all countries of the European Union. ECDC; 2018. (Consultado el 22/11/2018.) Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and->

control/vaccination-schedule

253. Centers for Disease Control and Prevention. Vacunas a base de células contra la influenza. Influenza (gripe) estacional. CDC; 2018. (Consultado el 22/11/2018.) Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/protect/vaccine/cell-based.htm>
254. García A, Fernández Prada M, Aristegui J, Moreno D, Redondo E, Jimeno I, et al. Documento de actualización y reflexión sobre la vacunación antigripal en España. Barcelona: Esmon Publicidad; 2018.
255. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccines Immunother.* 2012;8(1):18-25.
256. García A, Ortiz de Lejarazu R, Reina J, Callejo D, Cuervo J, Morano Larragueta R. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12(9):2269-77.
257. Uhart M, Bricout H, Clay E, Largeron N. Public health and economic impact of seasonal influenza vaccination with quadrivalent influenza vaccines compared to trivalent influenza vaccines in Europe. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(9):2259-68.
258. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2018-19 influenza season. *MMWR Recomm Rep.* 2018;67(3):1-20.
259. Tsatsaris V, Capitant C, Schmitz T, Chazallon C, Bulifon S, Riethmuller D, et al. Maternal immune response and neonatal seroprotection from a single dose of a monovalent nonadjuvanted 2009 influenza A(H1N1) vaccine. *Ann Intern Med.* 2011;155(11):733.
260. Fisher BM, Van Bockern J, Hart J, Lynch AM, Winn VD, Gibbs RS, et al. Pandemic influenza A H1N1 2009 infection versus vaccination: a cohort study comparing immune responses in pregnancy. *PLoS One.* 2012;7(3):e33048.

261. Lin S-Y, Wu E-T, Lin C-H, Shyu M-K, Lee C-N. The safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccination: a study of maternal-cord blood pairs in Taiwan. *PLoS One*. 2013;8(6):e62983.
262. Puleston R, Bugg G, Hoschler K, Konje J, Thornton J, Stephenson I, et al. Multi-centre observational study of transplacental transmission of influenza antibodies following vaccination with AS03A-adjuvanted H1N1 2009 vaccine. *PLoS One*. 2013;8(1):e47448.
263. Blanchard-Rohner G, Meier S, Bel M, Combescure C, Othenin-Girard V, Swali RA, et al. Influenza vaccination given at least 2 weeks before delivery to pregnant women facilitates transmission of seroprotective influenza-specific antibodies to the newborn. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(12):1374-80.
264. Jackson LA, Gaglani MJ, Keyserling HL, Balser J, Bouveret N, Fries L, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial over two influenza seasons. *BMC Infect Dis*. 2010;10:71.
265. Källén B, Olausson PO. Vaccination against H1N1 influenza with Pandemrix® during pregnancy and delivery outcome: a Swedish register study. *BJOG*. 2012;119(13):1583-90.
266. Ludvigsson JF, Zugna D, Cnattingius S, Richiardi L, Ekblom A, Örtqvist Å, et al. Influenza H1N1 vaccination and adverse pregnancy outcome. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(7):579-88.
267. Rubinstein F, Micone P, Bonotti A, Wainer V, Schwarcz A, Augustovski F, et al. Influenza A/H1N1 MF59 adjuvanted vaccine in pregnant women and adverse perinatal outcomes: multicentre study. *BMJ*. 2013;346:f393.
268. Heikkinen T, Young J, van Beek E, Franke H, Verstraeten T, Weil JG, et al. Safety of MF59-adjuvanted A/H1N1 influenza vaccine in pregnancy: a comparative cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3):177.e1-8.
269. Tavares F, Nazareth I, Monegal JS, Kolte I, Verstraeten T, Bauchau V. Pregnancy and safety outcomes in women vaccinated with an AS03-

- adjuvanted split virion H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine during pregnancy: a prospective cohort study. *Vaccine*. 2011;29(37):6358-65.
270. Tsai T, Kyaw MH, Novicki D, Nacci P, Rai S, Clemens R. Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy — a retrospective analysis. *Vaccine*. 2010;28(7):1877-80.
271. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, Arifeen SE, Raqib R, Altaye M, et al. Influenza immunization in pregnancy — antibody responses in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1644-6.
272. Jackson LA, Patel SM, Swamy GK, Frey SE, Creech CB, Munoz FM, et al. Immunogenicity of an inactivated monovalent 2009 H1N1 influenza vaccine in pregnant women. *J Infect Dis*. 2011;204(6):854-63.
273. Eick A, Uyeki T, Klimov A, Hall H, Reid R, Santosham M, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(2):104-11.
274. Nunes MC, Cutland CL, Jones S, Hugo A, Madimabe R, Simões EAF, et al. Duration of infant protection against influenza illness conferred by maternal immunization. *JAMA Pediatr*. 2016;170(9):840.
275. Kachikis A, Englund JA. Maternal immunization: optimizing protection for the mother and infant. *J Infect*. 2016;72:S83-90.
276. Loubet P, Anselem O, Launay O. Immunization during pregnancy. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(5):383-93.
277. Håberg SE, Trogstad L, Gunnes N, Wilcox AJ, Gjessing HK, Samuelsen SO, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2013;368(4):333-40.
278. Thompson MG, Li DK, Shifflett P, Sokolow LZ, Ferber JR, Kurosky S, et al. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010-2011 and 2011-2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):449-57.
279. Richards JL, Hansen C, Bredfeldt C, Bednarczyk RA, Steinhoff MC, Adjaye-

- Gbewonyo D, et al. Neonatal outcomes after antenatal influenza immunization during the 2009 H1N1 influenza pandemic: impact on preterm birth, birth weight, and small for gestational age birth. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1216-22.
280. Ahrens KA, Louik C, Kerr S, Mitchell AA, Werler MM. Seasonal influenza vaccination during pregnancy and the risks of preterm delivery and small for gestational age birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014;28(6):498-509.
281. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, Mouzoon ME, Hoyle JC, Smith FA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1098-106.
282. Black SB, Shinefield HR, France EK, Fireman BH, Platt ST, Shay D, et al. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol*. 2004;21(6):333-9.
283. Nunes MC, Madhi SA. Influenza vaccination during pregnancy for prevention of influenza confirmed illness in the infants: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):758-66.
284. Shakib JH, Korgenski K, Presson AP, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, et al. Influenza in infants born to women vaccinated during pregnancy. *Pediatrics*. 2016;137(6):e20152360.
285. Dabrera G, Zhao H, Andrews N, Begum F, Green H, Ellis J, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccination during pregnancy in preventing influenza infection in infants, England, 2013/14. *Euro Surveill*. 2014;19(45):20959.
286. Poehling KA, Szilagyi PG, Staat MA, Snively BM, Payne DC, Bridges CB, et al. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6 Suppl 1):S141-8.
287. Benowitz I, Esposito DBB, Gracey KDD, Shapiro EDD, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in

- their infants. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1355-61.
288. Madhi SA, Nunes MC, Weinberg A, Kuwanda L, Hugo A, Jones S, et al. Contribution of serologic assays in the evaluation of influenza virus infection rates and vaccine efficacy in pregnant women: report from randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1773-9.
289. Omer SB, Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Raqib R, Noory L, et al. Combined effects of antenatal receipt of influenza vaccine by mothers and pneumococcal conjugate vaccine receipt by infants: results from a randomized, blinded, controlled trial. *J Infect Dis*. 2013;207(7):1144-7.
290. Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD010089.
291. van Santen KL, Bednarczyk RA, Adjaye-Gbewonyo D, Orenstein WA, Davis R, Omer SB. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine in infants by maternal influenza vaccination status. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1180-4.
292. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med*. 2000;342(4):225-31.
293. Maltezou HC, Fotiou A, Antonakopoulos N, Kallogriopoulou C, Katerelos P, Dimopoulou A, et al. Impact of postpartum influenza vaccination of mothers and household contacts in preventing febrile episodes, influenza-like illness, healthcare seeking, and administration of antibiotics in young infants during the 2012-2013 influenza season. *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1520-6.
294. Nordin JD, Kharbanda EO, Vazquez Benitez G, Lipkind H, Vellozzi C, DeStefano F, et al. Maternal influenza vaccine and risks for preterm or small for gestational age birth. *J Pediatr*. 2014;164(5):1051-7.e2.
295. Trotta F, Da Cas R, Spila Alegiani S, Gramegna M, Venegoni M, Zocchetti C, et al. Evaluation of safety of A/H1N1 pandemic vaccination during pregnancy: cohort study. *BMJ*. 2014;348:g3361.

296. Moro PL, Museru OI, Broder K, Cragan J, Zheteyeva Y, Tepper N, et al. Safety of influenza A (H1N1) 2009 live attenuated monovalent vaccine in pregnant women original research. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1271-9.
297. Chambers CD, Johnson D, Xu R, Luo Y, Louik C, Mitchell AA, et al. Risks and safety of pandemic H1N1 influenza vaccine in pregnancy: birth defects, spontaneous abortion, preterm delivery, and small for gestational age infants. *Vaccine.* 2013;31(44):5026-32.
298. Chavant F, Ingrand I, Jonville-Bera AP, Plazanet C, Gras-Champel V, Lagarce L, et al. The PREGVAXGRIP Study: a cohort study to assess foetal and neonatal consequences of in utero exposure to vaccination against A(H1N1)v2009 influenza. *Drug Saf.* 2013;36(6):455-65.
299. Sheffield JS, Greer LG, Rogers VL, Roberts SW, Lytle H, McIntire DD, et al. Effect of influenza vaccination in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(3):532-7.
300. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Krause TG, Emborg H-D, Melbye M, et al. Risk of adverse fetal outcomes following administration of a pandemic influenza A(H1N1) vaccine during pregnancy. *JAMA.* 2012;308(2):165-74.
301. Fell DB, Sprague AE, Liu N, Yasseen AS, Wen S-WW, Smith G, et al. H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am J Public Health.* 2012;102(6):e33-40.
302. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, Revzina N, Tepper N, Kissin D, et al. Adverse events following administration to pregnant women of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(5):473.e1-9.
303. Toback SL, Beigi R, Tennis P, Sifakis F, Calingaert B, Ambrose CS. Maternal outcomes among pregnant women receiving live attenuated influenza vaccine. *Influenza Other Respi Viruses.* 2012;6(1):44-51.
304. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, Walton K, Rohan P, Sutherland A, et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent

- inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):146.e1-7.
305. Macias AE, Precioso AR, Falsey AR, Global Influenza Initiative. The Global Influenza Initiative recommendations for the vaccination of pregnant women against seasonal influenza. *Influenza Other Respi Viruses.* 2015;9:31-7.
306. Ortiz JR, Englund JA, Neuzil KM. Influenza vaccine for pregnant women in resource-constrained countries: a review of the evidence to inform policy decisions. *Vaccine.* 2011;29(27):4439-52.
307. Olsen SJ, Mirza SA, Vonglokhom P, Khanthamaly V, Chitry B, Pholsena V, et al. The effect of influenza vaccination on birth outcomes in a cohort of pregnant women in Lao PDR, 2014-2015. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):487-94.
308. Regan AK, Klerk N de, 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(32):3649-56.
309. Omer SB, Goodman D, Steinhoff MC, Rochat R, Klugman KP, Stoll BJ, et al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2011;8(5):e1000441.
310. 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(6):547-52.
311. Regan AK. The safety of maternal immunization. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(12):3132-6.
312. Hutcheon JA, Fell DB, Jackson ML, Kramer MS, Ortiz JR, Savitz DA, et al. Detectable risks in studies of the fetal benefits of maternal influenza vaccination. *Am J Epidemiol.* 2016;184(3):227-32.
313. Vazquez-Benitez G, Kharbanda EO, Naleway AL, Lipkind H, Sukumaran L,

- McCarthy NL, et al. Risk of preterm or small-for-gestational-age birth after influenza vaccination during pregnancy: caveats when conducting retrospective observational studies. *Am J Epidemiol*. 2016;184(3):176-86.
314. Burney LE. Influenza immunization: statement. *Public Health Rep*. 1960;75(10):944.
315. Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-6):1-54.
316. World Health Organization. Influenza vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2005;80(33):279-87.
317. Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Lopalco P, Noori T, Weber J, et al. Seasonal influenza immunisation in Europe. Overview of recommendations and vaccination coverage for three seasons: pre-pandemic (2008/09), pandemic (2009/10) and post-pandemic (2010/11). *Eurosurveillance*. 2014;19(16):20780.
318. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC technical report: Seasonal influenza vaccination in Europe. Vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for eight influenza seasons 2007-2008 to 2014-2015. Stockholm: ECDC; 2017.
319. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, Direcció General de Salut Pública. Guia tècnica per a la campanya de vacunació antigripal 2004. 2004. (Consultado el 10/10/2008.) Disponible en: [http://www.ics.gencat.net/forum/plahivern/documents\\_suport/guia\\_tec\\_grip\\_04\\_05.pdf](http://www.ics.gencat.net/forum/plahivern/documents_suport/guia_tec_grip_04_05.pdf)
320. Consejo Interterritorial de Salud. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Temporada 2015-2016. 2015. (Consultado el 18/10/2008.) Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones\\_vacunacion\\_gripe.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf)

321. Kfourir R de Á, Richtmann R. Influenza vaccine in pregnant women: immunization coverage and associated factors. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11(1):53-7.
322. Vizzotti C, Neyro S, Katz N, Juárez MV, Perez Carrega ME, Aquino A, et al. Maternal immunization in Argentina: a storyline from the perspective of a middle income country. *Vaccine*. 2015;33(47):6413-9.
323. Lu P, Bridges CB, Euler GL, Singleton JA. Influenza vaccination of recommended adult populations, U.S., 1989-2005. *Vaccine*. 2008;26(14):1786-93.
324. Centers for Disease Control and Prevention. Prior flu seasons. FluVaxView. Seasonal influenza (Flu). CDC; 2018. (Consultado el 18/10/2018.) Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/fluview/earlier-seasons.htm>
325. Groom HC, Henninger ML, Smith N, Koppolu P, Cheetham TC, Glanz JM, et al. Influenza vaccination during pregnancy: influenza seasons 2002-2012, Vaccine Safety Datalink. *Am J Prev Med*. 2016;50(4):480-8.
326. Kahn KE, Black CL, Ding H, Williams WW, Lu P-JJ, Fiebelkorn AP, et al. Influenza and Tdap vaccination coverage among pregnant women – United States, April 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(38):1055-9.
327. Ahluwalia IB, Ding H, Harrison L, D'Angelo D, Singleton JA, Bridges C, et al. Disparities in influenza vaccination coverage among women with live-born infants: PRAMS surveillance during the 2009-2010 influenza season. *Public Health Rep*. 2014;129(5):408-16.
328. Schwarz Chavarri H, Ortuño López J, Pedrera Carbonell V, Orozco Beltrán D. Vacunación antigripal en el embarazo: de momento, una utopía. *Aten Primaria*. 2004;34(6):327-8.
329. Vilca Yengle LM, Campins Martí M, Cabero Roura L, Rodrigo Pendás JA, Martínez Gómez X, Hermosilla Pérez E, et al. Vacunación antigripal en gestantes. Cobertura vacunal y conocimientos y prácticas de los obstetras. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(4):146-51.
330. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Coberturas de

vacunación frente a gripe en  $\geq 65$  años, personas de 60-64 años, embarazadas y personal sanitario. Comunidades autónomas. Campaña 2017-2018. (Consultado el 2/11/2018.) Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>

331. Office of Disease Prevention and Health Promotion. Healthy People 2020. Topics and objectives: immunization and infectious diseases, IID-12.14. 2018. (Consultado el 14/1/2017.) Disponible en: <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/immunization-and-infectious-diseases/objectives>
332. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):449-86.
333. Amirthalingam G, Gupta S, Campbell H. Pertussis immunisation and control in England and Wales, 1957 to 2012: a historical review. *Eurosurveillance.* 2013;18(38):20587.
334. Crowcroft NS, Stein C, Duclos P, Birmingham M. How best to estimate the global burden of pertussis? *Lancet Infect Dis.* 2003;3(7):413-8.
335. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010;375(9730):1969-87.
336. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):974-80.
337. van der Zee A, Schellekens JFP, Mooi FR. Laboratory diagnosis of pertussis. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(4):1005-26.
338. Siegrist C-A, Clark T, Edwards K, Guiso N, Halperin S, Jivapaisarnpong T, et al.; Pertussis Working Group. Report from the SAGE Working Group on Pertussis Vaccines. 26 - 27 August 2014 meeting. Geneva, Switzerland; 2014. (Consultado el 4/12/18.) Disponible en: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1\\_Pertussis\\_repo](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_repo)

rt\_final.pdf

339. Fernández-Cano MI, Armadans Gil L, Martínez Gómez X, Campins Martí M. Incidence of whooping cough in Spain (1997-2010): an underreported disease. *Eur J Pediatr*. 2014;173(6):721-6.
340. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S10-8.
341. Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, 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;31(4):240-53.
342. Guiso N, Wirsing von König C-H, Forsyth K, Tan T, Plotkin SA. The Global Pertussis Initiative: report from a round table meeting to discuss the epidemiology and detection of pertussis, Paris, France, 11–12 January 2010. *Vaccine*. 2011;29(6):1115-21.
343. de Greeff SC, de Melker HE, van Gageldonk PGM, Schellekens JFP, van der Klis FRM, Mollema L, et al. Seroprevalence of pertussis in the Netherlands: evidence for increased circulation of *Bordetella pertussis*. *PLoS One*. 2010;5(12):e14183.
344. Scheil W, Cameron S, Roberts C, Hall R. Pertussis in South Australia 1893 to 1996. *Commun Dis Intell*. 1998;22(5):76-80.
345. Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004-2009: lessons from Australia. *Bull World Health Organ*. 2011;89(9):666-74.
346. Crespo I, Cardeñosa N, Godoy P, Carmona G, Sala MR, Barrabeig I, et al. Epidemiology of pertussis in a country with high vaccination coverage. *Vaccine*. 2011;29(25):4244-8.
347. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE, EUVAC-NET Group. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(9):761-5.

348. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(7):557-70.
349. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Final 2012 reports of nationally notifiable infectious diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(33):669-82.
350. Spokes PJ, Quinn HE, McAnulty JM. Review of the 2008-2009 pertussis epidemic in NSW: notifications and hospitalisations. *N S W Public Health Bull.* 2010;21(8):167.
351. Lugnér AK, van der Maas N, van Boven M, Mooi FR, de Melker HE. Cost-effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: Comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine.* 2013;31(46): 5392-7.
352. Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, et al. California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr.* 2012;161(6):1091-6.
353. Brown EG, Dooley DS. Vaccine-preventable disease surveillance in California 2015 Annual Report Vaccine-Preventable Diseases Epidemiology Section. 2015. (Consultado el 10/10/2018.) Disponible en: <https://www.cdph.ca.gov/Programs/CID/DCDC/CDPH%20Document%20Library/VPD-AnnualReport2015.pdf>
354. ProMED Mail. Pertussis-Canada. International Society for Infectious Diseases. 2015 (Consultado el 23/10/2018:) Disponible en: <http://www.promedmail.org/post/3796288>
355. Public Health England (PHE). Confirmed pertussis in England and Wales: data to end-December 2012. *Health Protection Report.* 2013;7(5): news (1 February 2013). (Consultado el 23/10/2018.) Disponible en: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140722065855/http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2013/news.htm>
356. HSC Public Health Agency. Rise in cases of whooping cough. April 2012. (Consultado el 23/10/2018.) Disponible en:

- <http://www.publichealth.hscni.net/news/rise-cases-whooping-cough>
357. Potts A, Smith-Palmer A. Measles, mumps, rubella and whooping cough illness and routine childhood vaccine uptake. Weekly Report Articles. July 2013. (Consultado el 23/10/2018.) Disponible en: <https://www.hps.scot.nhs.uk/immvax/wrdetail.aspx?id=55439&wrtype=9>
358. Public Health England. Laboratory confirmed cases of pertussis reported to the enhanced pertussis surveillance programme (England and Wales): annual report 2011. Health Protection Report. 2012;6(8). (Consultado el 23/10/2018.) Disponible en: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140505171950/http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/Infections/2012/immunisation12.htm>
359. Department of Health. Pregnant women to be offered whooping cough vaccination. 2012. (Consultado el 22/10/2018.) Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/pregnant-women-to-be-offered-whooping-cough-vaccination>
360. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report for 2016 (antimicrobial consumption). Eur Cent Dis Prev Control. 2018;(June):16.
361. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. Situación de la tosferina en España, 2005-2016. 2016. (Consultado el 28/11/2018.) Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf\\_2016/INFORME\\_Tos\\_ferina\\_Espana\\_2005-2016.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2016/INFORME_Tos_ferina_Espana_2005-2016.pdf)
362. Grupo de Trabajo tos ferina 2015 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda Actualización en «Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España». Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
363. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2010;85(40):385-400.

364. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD001478.
365. World Health Organization. Revised guidance on the choice of pertussis vaccines: July 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89(30):337-40.
366. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(2):787-92.
367. Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995-2005 – trends by region and age group. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2007;31(2):205-15.
368. Skowronski DM, De Serres G, MacDonald D, Wu W, Shaw C, Macnabb J, et al. The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. *J Infect Dis.* 2002;185(10):1448-53.
369. Somerville RL, Grant CC, Scragg RK, Thomas MG. Hospitalisations due to pertussis in New Zealand in the pre-immunisation and mass immunisation eras. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(3):147-53.
370. 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(22):2968.
371. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(41):1424-6.
372. Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, Edwards KM, Baker CJ. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis.* 2004;190(2):335-40.
373. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Gonen R, et al. The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap)

- immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels – a prospective study. *Vaccine*. 2014;32(44):5787-93.
374. Ercan TE, Sonmez C, Vural M, Erginoz E, Torunoğlu MA, Perk Y. Seroprevalance of pertussis antibodies in maternal and cord blood of preterm and term infants. *Vaccine*. 2013;31(38):4172-6.
375. American College of Obstetricians and Gynecologists. Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. ACOG; 2017. (Consultado el 23/10/2018.) Disponible en: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Update-on-Immunization-and-Pregnancy-Tetanus-Diphtheria-and-Pertussis-Vaccination>
376. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20164091.
377. Skoff TH, Blain AE, Watt J, Scherzinger K, McMahon M, Zansky SM, et al. Impact of the US maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination program on preventing pertussis in infants <2 months of age: a case-control evaluation. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):1977-83.
378. 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.
379. Public Health England. Vaccination against pertussis (whooping cough) for pregnant women. 2016. (Consultado el 20/11/2018.) Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/vaccination-against-pertussis-whooping-cough-for-pregnant-women>
380. Weston W, Messier M, Friedland LR, Wu X, Howe B. Persistence of antibodies 3 years after booster vaccination of adults with combined acellular pertussis, diphtheria and tetanus toxoids vaccine. *Vaccine*. 2011;29(47):8483-6.
381. Tomovici A, Barreto L, Zickler P, Meekison W, Noya F, Voloshen T, et al.

- Humoral immunity 10 years after booster immunization with an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine. *Vaccine*. 2012;30(16):2647-53.
382. Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis*. 1990;161(3):487-92.
383. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, et al. Immune responses in infants whose mothers received tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1257-60.
384. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, et al. Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis*. 2015;61(11):1637-44.
385. Dabrera G, Amirthalingam 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(3):333-7.
386. Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, Rasmussen SA, Barash FE, Revzina NV, et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(1):59.e1-7.
387. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway A, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA*. 2014;312(18):1897.
388. Morgan JL, Baggari SR, McIntire DD, Sheffield JS. Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1433-8.
389. Datwani H, Moro PL, Harrington T, Broder KR. Chorioamnionitis following

- vaccination in the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Vaccine*. 2015;33(27):3110-3.
390. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014;349:g4219.
  391. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, McNeil MM, Naleway AL, Klein NP, et al. Association of Tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations. *JAMA*. 2015;314(15):1581-7.
  392. Halperin SA, Sweet L, Baxendale D, Neatby A, Rykers P, Smith B, et al. How soon after a prior tetanus-diphtheria vaccination can one give adult formulation tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine? *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3):195-200.
  393. Kahn, KE, Black CL, Ding H, Parker A, Havers F, D'Angelo D, et al. Pregnant women and Tdap vaccination. Internet Panel Survey, United States, April 2017. CDC Adult VAXView. 2017. (Consultado el 10/11/2018.) Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/coverage/adultvaxview/pubs-resources/tdap-report-2017.html>
  394. Byrne L, Ward C, White JM, Amirthalingam G, Edelstein M. Predictors of coverage of the national maternal pertussis and infant rotavirus vaccination programmes in England. *Epidemiol Infect*. 2018;146(2):197-206.
  395. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Coberturas de vacunación con dTpa en embarazadas. Comunidades autónomas. Años 2016 y 2017. 2017. (Consultado el 22/11/2018.) Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla11.pdf>
  396. Legge A, Dodds L, MacDonald NE, Scott J, McNeil S, Legge A, et al. Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy. *C Can Med Assoc J*. 2014;186(4):E157-64.
  397. Ball S, Donahue S, Izrael D, Walker DK, Martonik R, DiSogra C Al. Influenza vaccination coverage among pregnant women – United States, 2012-13

- influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(38):787-92.
398. Lu P, Santibanez TA, Williams WW, Zhang J, Ding H, Bryan L, et al. Surveillance of influenza vaccination coverage – United States, 2007-08 through 2011-12 influenza seasons. *MMWR Surveill Summ.* 2013;62(4):1-28.
399. Goldfarb I, Panda B, Wylie B, Riley L. Uptake of influenza vaccine in pregnant women during the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):S112-5.
400. Liu N, Sprague AE, Yasseen AS, Fell DB, Wen S-W, Smith GN, et al. Vaccination patterns in pregnant women during the 2009 H1N1 influenza pandemic: a population-based study in Ontario, Canada. *Can J Public Health.* 2012;103(5):e353-8.
401. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza vaccination coverage among pregnant women – United States, 2010-11 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(32):1078-82.
402. Blondel B, Mahjoub N, Drewniak N, Launay O, Goffinet F. Failure of the vaccination campaign against A(H1N1) influenza in pregnant women in France: results from a national survey. *Vaccine.* 2012;30(38):5661-5.
403. Fabry P, Gagneur A, Pasquier J-CC. Determinants of A (H1N1) vaccination: cross-sectional study in a population of pregnant women in Quebec. *Vaccine.* 2011;29(9):1824-9.
404. Blanchard-Rohner G, Meier S, Ryser J, Schaller D, Combescure C, Yudin MH, et al. Acceptability of maternal immunization against influenza: the critical role of obstetricians. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(9):1800-9.
405. 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(4):949-55.
406. Freund R, Le Ray C, Charlier C, Avenell C, Truster V, Tréluyer J-MM, et al. Determinants of non-vaccination against pandemic 2009 H1N1 influenza in

- pregnant women: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2011;6(6):e20900.
407. Scheminske M, Henninger M, Irving SA, Thompson M, Williams J, Shifflett P, et al. The association between influenza vaccination and other preventative health behaviors in a cohort of pregnant women. *Health Educ Behav*. 2015;42(3):402-8.
  408. Meharry PM, Colson ER, Grizas AP, Stiller R, Vázquez M. Reasons why women accept or reject the trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) during pregnancy. *Matern Child Health J*. 2013;17(1):156-64.
  409. Gorman JR, Brewer NT, Wang JB, Chambers CD. Theory-based predictors of influenza vaccination among pregnant women. *Vaccine*. 2012;31(1):213-8.
  410. Ozer A, Arikan DC, Kirecci E, Ekerbicer HC. Status of pandemic influenza vaccination and factors affecting it in pregnant women in Kahramanmaraş, an eastern Mediterranean city of Turkey. *PLoS One*. 2010;5(12):e14177.
  411. Ymba A, Perrey C. Acceptability of tetanus toxoid vaccine by pregnant women in two health centres in Abidjan (Ivory Coast). *Vaccine*. 2003;21(24):3497-500.
  412. Afridi NK, Hatcher J, Mahmud S, Nanan D. Coverage and factors associated with tetanus toxoid vaccination status among females of reproductive age in Peshawar. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005;15(7):391-5.
  413. Fabry P, Gagneur A, Pasquier J-C. Understanding pregnant women's intentions to have the A/H1N1 vaccine. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(1):S247.
  414. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway AL, et al. Maternal Tdap vaccination: coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007-2013. *Vaccine*. 2016;34(7):968-73.
  415. Boyd CA, Gazmararian JA, Thompson WW. Knowledge, attitudes, and behaviors of low-income women considered high priority for receiving the novel influenza A (H1N1) vaccine. *Matern Child Health J*. 2013;17(5):852-61.

416. Cheng P-J, Huang S-Y, Shaw S-W, Kao C-C, Chueh H-Y, Chang S-D, et al. Factors influencing women's decisions regarding pertussis vaccine: a decision-making study in the postpartum pertussis immunization program of a teaching hospital in Taiwan. *Vaccine*. 2010;28(34):5641-7.
417. Kang HS, De Gagne JC, Kim J-H. Attitudes, intentions, and barriers toward influenza vaccination among pregnant Korean women. *Health Care Women Int*. 2015;36(9):1026-38.
418. Maher L, Hope K, Torvaldsen S, Lawrence G, Dawson A, Wiley K, et al. Influenza vaccination during pregnancy: coverage rates and influencing factors in two urban districts in Sydney. *Vaccine*. 2013;31(47):5557-64.
419. Eppes C, Wu A, You W, Cameron KA, Garcia P, Grobman W. Barriers to influenza vaccination among pregnant women. *Vaccine*. 2013;31(27):2874-8.
420. Fisher BM, Scott J, Hart J, Winn VD, Gibbs RS, Lynch AM. Behaviors and perceptions regarding seasonal and H1N1 influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6 Suppl 1):S107-11.
421. Shavell VI, Moniz MH, Gonik B, Beigi RH. Influenza immunization in pregnancy: overcoming patient and health care provider barriers. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3 Suppl.):S67-74.
422. SteelFisher GK, Blendon RJ, Bekheit MM, Mitchell EW, Williams J, Lubell K, et al. Novel pandemic A (H1N1) influenza vaccination among pregnant women: motivators and barriers. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):S116-23.
423. 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(7):373-5.
424. Mak DB, Regan AK, Joyce S, Gibbs R, Effler P V. Antenatal care provider's advice is the key determinant of influenza vaccination uptake in pregnant women. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2015;55(2):131-7.
425. Naleway AL, Smith WJ, Mullooly JP. Delivering influenza vaccine to pregnant women. *Epidemiol Rev*. 2006;28(1):47-53.

426. Ahluwalia IB, Singleton JA, Jamieson DJ, Rasmussen SA, Harrison L. Seasonal influenza vaccine coverage among pregnant women: pregnancy risk assessment monitoring system. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(5):649-51.
427. Yuet Sheung Yuen C, Yee Tak Fong D, Lai Yin Lee I, Chu S, Sau-mei Siu E, Tarrant M. Prevalence and predictors of maternal seasonal influenza vaccination in Hong Kong. *Vaccine*. 2013;31(45):5281-8.
428. Laenen J, Roelants M, Devlieger R, Vandermeulen C. Influenza and pertussis vaccination coverage in pregnant women. *Vaccine*. 2015;33:2125-31.
429. Chamberlain AT, Seib K, Ault KA, Orenstein WA, Frew PM, Malik F, et al. Factors associated with intention to receive influenza and tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) vaccines during pregnancy: a focus on vaccine hesitancy and perceptions of disease severity and vaccine safety. *PLoS Curr*. 2015;7. pii: ecurrents.outbreaks.d37b61bceebae5a7a06d40a301cfa819.
430. McCarthy EA, Pollock WE, Nolan T, Hay S, McDonald S. Improving influenza vaccination coverage in pregnancy in Melbourne 2010-2011. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2012;52(4):334-41.
431. McCarthy EA, Pollock WE, Tapper L, Sommerville M, McDonald S. Increasing uptake of influenza vaccine by pregnant women post H1N1 pandemic: a longitudinal study in Melbourne, Australia, 2010 to 2014. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15(1):53.
432. Kharbanda EO, Vargas CY, Castaño PM, Lara M, Andres R, Stockwell MS. Exploring pregnant women's views on influenza vaccination and educational text messages. *Prev Med (Balt)*. 2011;52(1):75-7.
433. Bödeker B, Walter D, Reiter S, Wichmann O. Cross-sectional study on factors associated with influenza vaccine uptake and pertussis vaccination status among pregnant women in Germany. *Vaccine*. 2014;32(33):4131-9.
434. Wiley KE, Massey PD, Cooper SC, Wood N, Quinn HE, Leask J. Pregnant women's intention to take up a post-partum pertussis vaccine, and their willingness to take up the vaccine while pregnant: a cross sectional survey.

- Vaccine. 2013;31(37):3972-8.
435. O'Grady K-AF, Dunbar M, Medlin LG, Hall KK, Toombs M, Meiklejohn J, et al. Uptake of influenza vaccination in pregnancy amongst Australian Aboriginal and Torres Strait Islander women: a mixed-methods pilot study. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):169.
  436. Wilson RJ, Paterson P, Jarrett C, Larson HJ. Understanding factors influencing vaccination acceptance during pregnancy globally: a literature review. *Vaccine*. 2015;33(47):6420-9.
  437. Moniz MH, Vitek WS, Akers A, Meyn LA, Beigi RH. Perceptions and acceptance of immunization during pregnancy. *J Reprod Med*. 2013;58(9-10):383-8.
  438. Bödeker B, Betsch C, Wichmann O, De B. Skewed risk perceptions in pregnant women: the case of influenza vaccination. *BMC Public Health*. 2015;16:1308.
  439. Henninger M, Naleway A, Crane B, Donahue J, Irving S. Predictors of seasonal influenza vaccination during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):741-9.
  440. Gall SA, Poland GA. A maternal immunization program (MIP): developing a schedule and platform for routine immunization during pregnancy. *Vaccine*. 2011;29(51):9411-3.
  441. Lynch MM, Mitchell EW, Williams JL, Brumbaugh K, Jones-Bell M, Pinkney DE, et al. Pregnant and recently pregnant women's perceptions about influenza a pandemic (H1N1) 2009: implications for public health and provider communication. *Matern Child Health J*. 2012;16(8):1657-64.
  442. Patten S, Vollman AR, Manning SD, Mucenski M, Vidakovich J, Davies HD. Vaccination for group B Streptococcus during pregnancy: attitudes and concerns of women and health care providers. *Soc Sci Med*. 2006;63(2):347-58.
  443. Lu AB, Halim AA, Dendle C, Kotsanas D, Giles ML, Wallace EM, et al. Influenza vaccination uptake amongst pregnant women and maternal care

- providers is suboptimal. *Vaccine*. 2012;30(27):4055-9.
444. Tong A, Biringer A, Ofner-Agostini M, Upshur R, McGeer A. A cross-sectional study of maternity care providers' and women's knowledge, attitudes, and behaviours towards influenza vaccination during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(5):404-10.
445. Maher L, Dawson A, Wiley K, Hope K, Torvaldsen S, Lawrence G, et al. Influenza vaccination during pregnancy: a qualitative study of the knowledge, attitudes, beliefs, and practices of general practitioners in Central and South-Western Sydney. *BMC Fam Pract*. 2014;15(1):102.
446. Vitek WS, Akers A, Meyn LA, Switzer GE, Lee BY, Beigi RH. Vaccine eligibility and acceptance among ambulatory obstetric and gynecologic patients. *Vaccine*. 2011;29(11):2024-8.
447. Kennedy ED, Ahluwalia IB, Ding H, Lu P-J, Singleton JA, Bridges CB. Monitoring seasonal influenza vaccination coverage among pregnant women in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3 Suppl):S9-16.
448. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DMD, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007–2012. *Vaccine*. 2014;32(19):2150-9.
449. Maternal immunization. ACOG Committee opinion No. 741. *Obstet Gynecol*. 2018;131(6):e214.
450. Healy CM, Rench MA, Montesinos DP, Ng N, Swaim LS. Knowledge and attitudes of pregnant women and their providers towards recommendations for immunization during pregnancy. *Vaccine*. 2015;33(41):5445-51.
451. MacDougall DM, Halperin SA. Improving rates of maternal immunization: challenges and opportunities. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(4):857-65.
452. Halperin BA, MacKinnon-Cameron D, McNeil S, Kalil J, Halperin SA. Maintaining the momentum: key factors influencing acceptance of influenza vaccination among pregnant women following the H1N1 pandemic. *Hum*

- Vaccin Immunother. 2014;10(12):3629-41.
453. Opel DJ, Mangione-Smith R, Robinson JD, Heritage J, DeVere V, Salas HS, et al. The influence of provider communication behaviors on parental vaccine acceptance and visit experience. *Am J Public Health*. 2015;105(10):1998-2004.
  454. Gust DA, Strine TW, Maurice E, Smith P, Yusuf H, Wilkinson M, et al. Underimmunization among children: effects of vaccine safety concerns on immunization status. *Pediatrics*. 2004;114(1):e16-22.
  455. Smith PJ, Kennedy AM, Wooten K, Gust DA, Pickering LK. Association between health care providers' influence on parents who have concerns about vaccine safety and vaccination coverage. *Pediatrics*. 2006;118(5):e1287-92.
  456. Benin AL, Wisler-Scher DJ, Colson E, Shapiro ED, Holmboe ES. Qualitative analysis of mothers' decision-making about vaccines for infants: the importance of trust. *Pediatrics*. 2006;117(5):1532-41.
  457. Leader S, Perales PJ. Provision of primary-preventive health care services by obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol*. 1995;85(3):391-5.
  458. Návar AM, Halsey NA, Carter TC, Montgomery MP, Salmon DA. Prenatal immunization education. *Am J Prev Med*. 2007;33(3):211-3.
  459. Schrag SJ, Fiore AE, Gonik B, Malik T, Reef S, Singleton JA, et al. Vaccination and perinatal infection prevention practices among obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):704-10.
  460. Link-Gelles R, Chamberlain AT, Schulkin J, Ault K, Whitney E, Seib K, et al. Missed opportunities: a national survey of obstetricians about attitudes on maternal and infant immunization. *Matern Child Health J*. 2012;16(9):1743-7.
  461. Broughton DE, Beigi RH, Switzer GE, Raker CA, Anderson BL. Obstetric health care workers' attitudes and beliefs regarding influenza vaccination in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009;114(5):981-7.
  462. Leddy MA, Anderson BL, Power ML, Gall S, Gonik B, Schulkin J. Changes in

- and current status of obstetrician-gynecologists' knowledge, attitudes, and practice regarding immunization. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64(12):823-9.
463. Power ML, Leddy MA, Anderson BL, Gall SA, Gonik B, Schulkin J. Obstetrician-gynecologists' practices and perceived knowledge regarding immunization. *Am J Prev Med.* 2009;37(3):231-4.
464. Beigi RH, Fortner KB, Munoz FM, Roberts J, Gordon JL, Han HH, et al. Maternal immunization: opportunities for scientific advancement. *Clin Infect Dis.* 2014;59(Suppl 7):S408-14.
465. Ishola DA, Permalloo N, Cordery RJ, Anderson SR. Midwives' influenza vaccine uptake and their views on vaccination of pregnant women. *J Public Health (Oxf).* 2013;35(4):570-7.
466. Wu P, Griffin MR, Richardson A, Gabbe SG, Gambrell MA, Hartert TV. Influenza vaccination during pregnancy: opinions and practices of obstetricians in an urban community. *South Med J.* 2006;99(8):823-8.
467. Kissin DM, Power ML, Kahn EB, Williams JL, Jamieson DJ, MacFarlane K, et al. Attitudes and practices of obstetrician-gynecologists regarding influenza vaccination in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(5):1074-80.
468. Maertens K, Braeckman T, Top G, Van Damme P, Leuridan E. Maternal pertussis and influenza immunization coverage and attitude of health care workers towards these recommendations in Flanders, Belgium. *Vaccine.* 2016;34(47):5785-91.
469. Lee T, Saskin R, McArthur M, McGeer A. Beliefs and practices of Ontario midwives about influenza immunization. *Vaccine.* 2005;23:1574-8.
470. Baxter D. Approaches to the vaccination of pregnant women: experience from Stockport, UK, with prenatal influenza. *Human Vaccin Immunother.* 2013;9(6):1360-3.
471. National Vaccine Advisory Committee. The National Vaccine Advisory Committee: reducing patient and provider barriers to maternal immunizations: approved by the National Vaccine Advisory Committee on June 11, 2014. *Public Health Rep.* 2015;130(1):10-42.

472. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP Guidance for vaccine recommendations for pregnant women. CDC; 2008. (Consultado el 17/7/2015.) Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/committee/guidance/rec-vac-preg.html>
473. Hayles EH, Cooper SC, Wood N, Sinn J, Skinner SR. What predicts postpartum pertussis booster vaccination? A controlled intervention trial. *Vaccine*. 2015;33(1):228-36
474. emc. Boostrix-IPV suspension for injection in pre-filled syringe - Summary of Product Characteristics (SmPC). emc; 2017. (Consultado el 30/10/2018.) Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28679#PREGNANCY>
475. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: FDA Review of vaccine labeling requirements for warning, use instructions, and precautionary information. 2004. (Consultado el 30/10/2018.) Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/vaccines/ucm092196.pdf>
476. World Health Organization. Annex 8. Labelling information of inactivated influenza vaccines for use in pregnant women. Addendum to: Annex 3 of WHO Technical Report Series No. 927. WHO; 2017. (Consultado el 30/10/2018.) Disponible en: [http://www.who.int/biologicals/expert\\_committee/WHO\\_TRS\\_1004\\_web\\_Annex\\_8.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_1004_web_Annex_8.pdf?ua=1)
477. Moniz MH, Beigi RH. Maternal immunization. Clinical experiences, challenges, and opportunities in vaccine acceptance. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(9):2562-70.
478. Webb H, Street J, Marshall H. Incorporating immunizations into routine obstetric care to facilitate health care practitioners in implementing maternal immunization. *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(4):1114-21.

479. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. WHO; 2016. (Consultado el 2/10/2017.) Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250796/9789241549912-eng.pdf?sequence=1>
480. Gonik B, Jones T, Contreras D, Fasano N, Roberts C. The obstetrician-gynecologist's role in vaccine-preventable diseases and immunization. *Obstet Gynecol.* 2000;96(1):81-4.
481. Zola J, Smith N, Goldman S, Woodruff BA. Attitudes and educational practices of obstetric providers regarding infant hepatitis B vaccination. *Obstet Gynecol.* 1997;89(1):61-4.
482. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza vaccination coverage among pregnant women — 2011-12 influenza season, United States. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(38):758-60.
483. Meharry PM, Cusson RM, Stiller R, Vázquez M. Maternal influenza vaccination: evaluation of a patient-centered pamphlet designed to increase uptake in pregnancy. *Matern Child Health J.* 2014;18(5):1205-14.
484. Wallis DH, Chin JL, Sur DKC, Lee MY. Increasing rates of influenza vaccination during pregnancy: a multisite interventional study. *J Am Board Fam Med.* 2006;19(4):345-9.
485. Klatt TE, Hopp E. Effect of a best-practice alert on the rate of influenza vaccination of pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2012;119(2 Pt 1):301-5.
486. Trick WE, Linn ES, Jones Z, Caquelin C, Kee R, Morita JY. Using computer decision support to increase maternal postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination. *Obstet Gynecol.* 2010;116(1):51-7.
487. Stockwell MS, Westhoff C, Kharbanda EO, Vargas CY, Camargo S, Vawdrey DK, et al. Influenza vaccine text message reminders for urban, low-income pregnant women: a randomized controlled trial. *Am J Public Health.* 2014;104(S1):e7-12.
488. Yudin MH, Mistry N, De Souza LR, Besel K, Patel V, Blanco Mejia S, et al.

- Text messages for influenza vaccination among pregnant women: a randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017;35(5):842-8.
489. Bushar JA, Kendrick JS, Ding H, Black CL, Greby SM. Text4baby influenza messaging and influenza vaccination among pregnant women. *Am J Prev Med*. 2017;53(6):845-53.
490. Yeh S, Mink C, Kim M, Naylor S, Zangwill KM, Allred NJ. Effectiveness of hospital-based postpartum procedures on pertussis vaccination among postpartum women. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(3):237.e1-6.
491. Wootton SH, Blackwell SC, Saade G, Berens PD, Hutchinson M, Green CE, et al. Randomized quality improvement trial of opting-in versus opting-out to increase influenza vaccination rates during pregnancy. *Am J Perinatol Rep*. 2018;8(212):161-7.
492. Wilson FL, Mayeta-Peart A, Parada-Webster L, Nordstrom C. Using the teach-back method to increase maternal immunization literacy among low-income pregnant women in Jamaica: a pilot study. *J Pediatr Nurs*. 2012;27(5):451-9.
493. Panda B, Stiller R, Panda A. Influenza vaccination during pregnancy and factors for lacking compliance with current CDC guidelines. *J Matern Neonatal Med*. 2016;7058(May):402-6.
494. Chamberlain ATT, Seib K, Ault KAA, Rosenberg ESS, Frew PMM, Cortés M, et al. Improving influenza and Tdap vaccination during pregnancy: a cluster-randomized trial of a multi-component antenatal vaccine promotion package in late influenza season. *Vaccine*. 2015;33(30):3571-9.
495. Kwatra G, Cunnington MC, Merrall E, Adrian PV, Ip M, Klugman KP, et al. Prevalence of maternal colonisation with group B Streptococcus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(9):1076-84.
496. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J, et al. Maternal colonization with group B Streptococcus and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(Suppl 2):S100-11.

497. Russell NJ, Seale AC, O'Sullivan C, Le Doare K, Heath PT, Lawn JE, et al. Risk of early-onset neonatal group B streptococcal disease with maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(Suppl 2):S152-9.
498. Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H, et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet*. 2004;363(9405):292-4.
499. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA*. 2008;299(17):2056.
500. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, Kohli-Lynch M, Tann CJ, Hall J, et al. Estimates of the burden of group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children. *Clin Infect Dis*. 2017;65(Suppl 2):S200-19.
501. Weisner AM, Johnson AP, Lamagni TL, Arnold E, Warner M, Heath PT, et al. Characterization of group B streptococci recovered from infants with invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis*. 2004;38(9):1203-8.
502. Baker CJ, Paoletti LC, Wessels MR, Guttormsen H, Rench MA, Hickman ME, et al. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for Group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis*. 1999;179(1):142-50.
503. Anderson DC, Hughes BJ, Edwards MS, Buffone GJ, Baker CJ. Impaired chemotaxis by type III group B streptococci in neonatal sera: relationship to diminished concentration of specific anticapsular antibody and abnormalities of serum complement. *Pediatr Res*. 1983;17(6):496-502.
504. Baker CJ, Paoletti LC, Rench MA, Guttormsen H, Carey VJ, Hickman ME, et al. Use of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine for type II group B *Streptococcus* in healthy women. *J Infect Dis*. 2000;182(4):1129-38.
505. Kasper DL, Paoletti LC, Wessels MR, Guttormsen HK, Carey VJ, Jennings HJ,

- et al. Immune response to type III group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *J Clin Invest.* 1996;98(10):2308-14.
506. Baker CJ, Paoletti LC, Rench MA, Guttormsen H, Edwards MS, Kasper DL. Immune response of healthy women to 2 different group B streptococcal type V capsular polysaccharide-protein conjugate vaccines. *J Infect Dis.* 2004;189(6):1103-12.
507. Baker CJ, Rench MA, Fernandez M, Paoletti LC, Kasper DL, Edwards MS. Safety and immunogenicity of a bivalent group B streptococcal conjugate vaccine for serotypes II and III. *J Infect Dis.* 2003;188(1):66-73.
508. Baker C. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine.* 2003;21(24):3468-72.
509. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2014;35(12):519-30.
510. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med.* 2013;368(19):1791-9.
511. Piedra PA, Jewell AM, Cron SG, Atmar RL, Glezen WP. Correlates of immunity to respiratory syncytial virus (RSV) associated-hospitalization: establishment of minimum protective threshold levels of serum neutralizing antibodies. *Vaccine.* 2003;21(24):3479-82.
512. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr.* 1981;98(5):708-15.
513. Nolan T, Borja-Tabora C, Lopez P, Weckx L, Ulloa-Gutierrez R, Lazcano-Ponce E, et al. Prevalence and incidence of respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections in children aged 6 months to 10 years with influenza-like illness enrolled in a randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2015;60(11):e80-9.

514. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-98.
515. Openshaw PJM, Chiu C, Culley FJ, Johansson C. Protective and harmful immunity to RSV Infection. *Annu Rev Immunol*. 2017;35(1):501-32.
516. Glenn GM, Fries LF, Thomas DN, Smith G, Kpamegan E, Lu H, et al. A randomized, blinded, controlled, dose-ranging study of a respiratory syncytial virus recombinant fusion (F) nanoparticle vaccine in healthy women of childbearing age. *J Infect Dis*. 2016;213(3):411-22.
517. August A, Glenn GM, Kpamegan E, Hickman SP, Jani D, Lu H, et al. A phase 2 randomized, observer-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of aluminum-adjuvanted respiratory syncytial virus F particle vaccine formulations in healthy women of childbearing age. *Vaccine*. 2017;35(30):3749-59.
518. Redon EC, Méndez Boo L. Experiencias para compartir SISAP: 4 años buceando en mares de datos. *AMF*. 2010;6(8):473-6.
519. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, Garcia-Gil M del M, Hermosilla E, Ramos R, et al. Base de datos SIDIAP: la historia clínica informatizada de atención primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(14):617-21.
520. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. CatSalut. Servei Català de la Salut. Conjunt Mínim Bàsic de Dades (CMBD). 2017. (Consultado el 19/6/2018.) Disponible en: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/registres-catalegs/registres/cmbd/#bloc6>
521. R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2015. Disponible en: <http://www.r-project.org/>
522. Sammon CJ, McGrogan A, Snowball J, de Vries CS. Pandemic influenza vaccination during pregnancy: an investigation of vaccine uptake during the 2009/10 pandemic vaccination campaign in Great Britain. *Hum Vaccin*

- Immunother. 2013;9(4):917-23.
523. Yuen CCYS, Tarrant M. Determinants of uptake of influenza vaccination among pregnant women – a systematic review. *Vaccine*. 2014;32(36):4602-13.
524. 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 Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(36):1000-5.
525. Regan AK, Mak DB, Hauck YL, Gibbs R, Tracey L, Effler PV, et al. Trends in seasonal influenza vaccine uptake during pregnancy in Western Australia: implications for midwives. *Women and Birth*. 2016;29(5):423-9.
526. Clark SJ, Adolphe S, Davis MM, Cowan AE, Kretsinger K. Clinical study attitudes of US obstetricians toward a combined tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine for adults. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006;87040:1-5.
527. ACOG Committee Opinion No. 566: Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *Obstet Gynecol*. 2013;121(6):1411-4.
528. Wallis DH, Chin JL, Sur DKC. Influenza vaccination in pregnancy: current practices in a suburban community. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17(4):287-91.
529. Silverman NS, Greif A. Influenza vaccination during pregnancy. Patients' and physicians' attitudes. *J Reprod Med*. 2001;46(11):989-94.
530. Domínguez A, Godoy P, Castilla J, Soldevila N, Toledo D, Astray J, et al. Knowledge of and attitudes to influenza vaccination in healthy primary healthcare workers in Spain, 2011-2012. *PLoS One*. 2013;8(11):e81200.
531. Domínguez A, Godoy P, Castilla J, María Mayoral J, Soldevila N, Torner N, et al. Knowledge of and attitudes to influenza in unvaccinated primary care physicians and nurses. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(8):2378-86.
532. Jiménez-García R, Rodríguez-Rieiro C, Hernández-Barrera V, Carrasco Garrido P, López de Andrés A, Esteban-Vasallo MD, et al. Negative trends

from 2008/9 to 2011/12 seasons in influenza vaccination coverages among high risk subjects and health care workers in Spain. *Vaccine*. 2014;32(3):350-4.

- 533 Cabezas C, Vilajeliu A, Urbiztondo L. Impacto del programa de vacunación contra la tosferina en la mujer embarazada en Cataluña. En: Campins M, Moraga F, editores. *Vacunas 2016*. Madrid: Undergraf; 2016. p. 17-29.
534. Sherman MJ, Raker CA, Phipps MG. Improving influenza vaccination rates in pregnant women. *J Reprod Med*. 2012;57(9-10):371-6.
535. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization information system. CDC; 2012. (Consultado el 19/1/2017.) Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/iis/about.html>

## 15. ANEXOS

### 15.1. Otras publicaciones de la doctoranda relacionadas con el tema de la tesis doctoral (artículos previos, capítulos de libros, tesina)

**Vilca Yengle LM.** Cobertura de vacunación antigripal en gestantes. Conocimientos y prácticas de los obstetras en relación a la vacunación antigripal en el embarazo [tesina de Master]. Barcelona: Universitat Pompeu Fabra/Universitat Autònoma de Barcelona; 2008.

**Vilca Yengle LM.** Vacunación antigripal en gestantes de Cataluña. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA, editores. Vacunas 2009. Barcelona: Lenoir; 2010. p. 165-79.

**Vilca Yengle LM,** Campins Martí M, Cabero Roura L, Rodrigo Pendás JA, Martínez Gómez X, Hermosilla Pérez E, Vaqué Rafart J. Vacunación antigripal en gestantes. Cobertura vacunal y conocimientos y prácticas de los obstetras. Med Clin (Barc). 2010;134:146-51.

Campins Martí M, **Vilca Yengle LM,** Cabero Roura L. Gripe y embarazo. En: Tratado de ginecología y obstetricia. 2.<sup>a</sup> ed. Madrid: Médica Panamericana; 2013. p. 1424-8.



# Juan Carlos I, Rey de España



i en nom seu els Rectors de la **Universitat Pompeu Fabra**, y en su nombre los Rectores de la **Universitat Autònoma de Barcelona**

atès que, d'acord amb les disposicions i circumstàncies que preveu la legislació vigent,

considerando que, conforme a las disposiciones y circunstancias previstas por la legislación vigente,

## Luz María Vilca Yengle

que va néixer el dia 13 d'abril de 1979, a Lima (Perú), de nacionalitat peruana, ha superat els ensenyaments que conduïxen al títol de

nacida el día 13 de abril de 1979, en Lima (Perú), de nacionalidad peruana, ha superado las enseñanzas conducentes al título de

### Màster Universitari en Salut Pública

### Máster Universitario en Salud Pública

expedeixen aquest títol oficial amb validesa a tot el territori nacional, que faculta la persona interessada per gaudir dels drets que les disposicions vigents atorguen a aquest títol.

expiden el presente título oficial con validez en todo el territorio nacional, que faculta a la interesada para disfrutar los derechos que a este título otorgan las disposiciones vigentes.

Barcelona, 22 de juliol de 2009

Barcelona, 22 de julio de 2009

La persona interessada,

El Rector de la Universitat Pompeu Fabra,

La Rectora de la Universitat Autònoma de Barcelona,

La cap del Servei de Gestió Acadèmica de la Universitat Pompeu Fabra,

Luz María Vilca Yengle

Josép Joan Moreso i Mateos

Ana Ripoll Araçil

Coro Pozuelo Batista

1-BD-998038

Registro Nacional de Títulos | Código de CENTRO | Registro Universitario de Títulos  
2012/126528 | | 29119



# **Cobertura de vacunación antigripal en gestantes. Conocimientos y prácticas de los obstetras en relación a la vacunación antigripal en el embarazo**

**Luz María Vilca Yengle**

**Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública**

**Director: Magda Campins Martí.**

**Codirector: Jose Angel Rodrigo Pendás.**

**Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Vall d' Hebron.**

**Tesina para el Master Salud Pública 2007/2008. Universitat Pompeu Fabra**

Sarmpi3n T3tanos Neumococo Gripe Papiloma Rotavirus BCG Encefalitis japonesa Encefalitis centroeuropa Carbu  
n T3tanos **Neumococo** Gripe Papiloma Rotavirus Haem  
itis japonesa Encefalitis centroeuropa Carbunco Peste  
Neumococo Gripe Papiloma Rotavirus Haemophilus i  
onesa Encefalitis centroeuropa Carbunco Peste Viruel  
ococo Gripe **Papiloma** Rotavirus Haemophilus influen  
ncefalitis centroeuropa Carbunco Peste Viruela Difteria  
e Papiloma Rotavirus Haemophilus influenzae Fiebre tifo  
a Carbunco Peste Viruela Difteria T3tanos Tos ferina Hep  
Haemophilus influenzae Fiebre amarilla Fiebre tifoidea  
co Peste Viruela Difteria T3tanos Tos ferina Hepatitis A H  
lus influenzae Fiebre amarilla Fiebre tifoidea Meningoco  
ruela Difteria **T3tanos** Tos ferina Hepatitis A Hepatitis B  
uenzae Fiebre amarilla Fiebre tifoidea Meningococo P  
tertia T3tanos Tos ferina Hepatitis A Hepatitis B Parotidit  
Fiebre amarilla Fiebre tifoidea Meningococo Poliomielit  
anos Tos ferina Hepatitis A Hepatitis B Parotiditis Rabia  
la Fiebre tifoidea Meningococo Poliomieltis Varicela C3  
a Hepatitis A Hepatitis B Parotiditis Rabia Rub3ola Sarar  
tifoidea Meningococo Poliomieltis **Varicela** C3lera BCG  
s A Hepatitis B Parotiditis Rabia Rub3ola Sarampi3n T3t  
ningococo Poliomieltis Varicela C3lera BCG Encefalitis  
B Parotiditis Rabia Rub3ola Sarampi3n T3tanos Neumoco  
mieltis Varicela C3lera BCG Encefalitis japonesa Encefa  
abia Rub3ola Sarampi3n T3tanos Neumococo Gripe Pa  
ricela C3lera BCG Encefalitis japonesa Encefalitis centro  
a Sarampi3n T3tanos Neumococo **Gripe** Papiloma Rota  
BCG Encefalitis japonesa Encefalitis centroeuropa Carbu  
n T3tanos Neumococo Gripe Papiloma Rotavirus Haem  
itis japonesa Encefalitis centroeuropa Carbunco Peste  
s Gripe **Meningococo** Papiloma Rotavirus Haemophilu  
onesa Encefalitis centroeuropa Sarampi3n Carbunco F  
s Gripe Papiloma Rotavirus Haemophilus influenzae Fie  
centroeuropa Carbunco Peste Viruela Difteria T3tanos  
na Rotavirus Sarampi3n Haemophilus influenzae Fiebre  
is centroeuropa Carbunco Peste Viruela **BCG** Rabia Di  
o Gripe Papiloma Rotavirus Haemophilus influenzae Fie  
centroeuropa Carbunco Peste Viruela Difteria T3tanos  
ma Rotavirus Haemophilus influenzae Fiebre amarilla F

# VACUNAS 2009

Magda Campins Martí  
Fernando A. Moraga Llop



# Vacunación antigripal en gestantes de Cataluña

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año se producen 3-5 millones de casos graves y 250.000-500.000 muertes por gripe en el mundo (1). Durante una epidemia de gripe suele afectarse entre el 5% y el 20% de la población, lo que puede incrementarse hasta el 50% en caso de pandemia (2). En Estados Unidos, las epidemias anuales ocurridas en los años 1979-1980 y 2000-2001 causaron en promedio unas 34.000 muertes y 226.000 hospitalizaciones por año, y estas últimas se han incrementado en las pasadas dos décadas. Tal aumento se atribuye en parte al incremento sustancial de la morbilidad en las personas mayores de 65 años, que tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones debidas a esta infección (3, 4). En España, según la Encuesta Nacional de Salud del año 2006, se habían notificado 469.190 casos de gripe (5), y durante el periodo 2000-2004 las hospitalizaciones atribuidas a ella oscilaron entre 72.841 y 100.102, siendo los grupos más afectados los niños menores de 5 años y las personas mayores de 65 años (6).

Hay múltiples estrategias para prevenir y controlar la gripe. Los beneficios de métodos simples, tales como la higiene de las manos y reducir el contacto con sujetos infectados, podrían tener un impacto significativo para disminuir el número de casos durante un brote de la enfermedad; sin embargo, la estrategia más eficiente es la vacunación (7). La vacunación antigripal es la medida de salud pública más efectiva y eficiente para pre-



Original

## Vacunación antigripal en gestantes. Cobertura vacunal y conocimientos y prácticas de los obstetras

Luz María Vilca Yengle<sup>a,\*</sup>, Magda Campins Martí<sup>a</sup>, Lluís Cabero Roura<sup>b</sup>, José Ángel Rodrigo Pendás<sup>a</sup>, Xavier Martínez Gómez<sup>a</sup>, Eduardo Hermosilla Pérez<sup>a</sup> y Josep Vaqué Rafart<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servei de Ginecologia i Obstetrícia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 18 de mayo de 2009

Aceptado el 2 de octubre de 2009

On-line el 26 de noviembre de 2009

#### Palabras clave:

Mujeres embarazadas

Vacunación

Gripe

Conocimientos

Prácticas

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** El embarazo es un factor de riesgo independiente para presentar una forma clínica grave de gripe. Múltiples organismos nacionales e internacionales incluyen en sus recomendaciones oficiales la administración de vacunación antigripal a gestantes. El objetivo de este trabajo fue estimar las coberturas de vacunación antigripal en una muestra amplia de mujeres atendidas por parto en un hospital de tercer nivel y conocer los conocimientos y prácticas de los obstetras en relación con la indicación de la vacuna.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal mediante 2 encuestas: una administrada a las púerperas atendidas por parto entre diciembre de 2007 y febrero de 2008, y otra dirigida a los obstetras que trabajaban en este hospital o en centros de atención primaria del área de referencia.

**Resultados:** La cobertura vacunal en las púerperas del estudio fue de un 4,1%. El 80,5% de las mujeres no presentaba comorbilidad asociada. La cobertura vacunal en el grupo con comorbilidad fue del 3,3%. El profesional que recomendó más frecuentemente la vacuna fue la comadrona (28,9%) y la enfermera (18,4%). Entre los obstetras, sólo el 20% conocía la indicación de la vacunación antigripal en gestantes durante el primer trimestre, y el 65,1%, en el segundo o tercer trimestre. Sólo el 7% manifestó prescribir la vacuna en el primer trimestre y un 20,9%, en el segundo o tercer trimestre.

**Conclusiones:** La cobertura vacunal en las gestantes de nuestro estudio es muy baja. Los obstetras encuestados presentaron un bajo nivel de conocimiento de las recomendaciones vigentes, en especial la de la inmunización durante el primer trimestre del embarazo, y muy pocos la prescriben.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Influenza vaccination in pregnant women. Coverage, practices and knowledge among obstetricians

### ABSTRACT

#### Keywords:

Pregnant women

Vaccination

Influenza

Health knowledge

Practice

**Background and objectives:** Women who are pregnant during influenza season have an increased risk of infection and severe clinical disease. Several national and international organizations currently recommend vaccination for pregnant women. We intended to estimate the influenza vaccination rate in a population of postpartum women attended in a tertiary hospital in Barcelona. Moreover, we assessed the knowledge and practice of obstetricians about influenza vaccination during pregnancy.

**Methods:** Two cross-sectional surveys were performed. Postpartum women who delivered from December 2007 to February 2008 were included. The sample of obstetricians was constituted by those who were working in hospital or primary care reference areas.

**Results:** Influenza vaccination rate was 4.1%. Healthy women represented 80.5% of our population. The vaccination rate in the group with comorbidities was 3.3%. The providers who recommended the vaccine more frequently were the midwife in 28.9% and the nurse in 18.4%. Among the obstetricians, 20.9% responded that the influenza vaccine was recommended in the first trimester of pregnancy and 65.1% said that it was recommended in the second or third trimester. In relation to practice, only 7% offered the vaccine in the first trimester and 20.9% in the second or third trimester.

**Conclusions:** The influenza vaccination rate in pregnant women in our study is very low. Obstetricians showed a low level of knowledge about the current influenza vaccination recommendations, mainly in the case of first trimester of pregnancy and only few offered the vaccine in their practice.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: draluzmaria@gmail.com (L.M. Vilca Yengle).

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia



## Tratado de Ginecología y Obstetricia

*Ginecología y medicina  
de la reproducción*

2ª EDICIÓN

TOMO 1

El Tratado de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), es el libro que marca las pautas de la ortodoxia en esta especialidad. Esta segunda edición, en dos tomos: *Ginecología y medicina de la reproducción* y *Medicina materno-fetal*, analiza y difunde los últimos avances médicos y científicos, e indica sus aplicaciones clínicas, con el objetivo de ofrecer los medios para desarrollar la mejor asistencia posible en el cuidado de la salud de la mujer y el feto.

Desde la primera edición de esta obra, la evolución de ciertas temáticas ha sido vertiginosa, por eso se ha hecho un gran esfuerzo de revisión y mejora en esta nueva edición:

- Se han incorporado capítulos que obedecen a la aparición de nuevos problemas, como el de la violencia doméstica, o el de las mutilaciones; sobre la obesidad, el acretismo placentario, la gripe A y el embarazo, y la cirugía reparadora de la mama, entre otros.
- Se presentan nuevos avances como la cirugía robótica, o la cirugía fetal, los últimos resultados de los estudios hemodinámicos fetales y su trascendencia en la vida posnatal, o las nuevas posibilidades de estudio del feto con los sofisticados aparatos de ultrasonografía, así como las potencialidades de la sangre del cordón umbilical, de las células hematopoyéticas y las de la gelatina de Wharton.
- La obra presenta un nuevo diseño con recursos didácticos y herramientas que facilitan la comprensión y sirven de ayuda para fijar los conceptos.

Todo ello constituye esta nueva obra que continúa cumpliendo con su objetivo docente y con el cometido de la SEGO –con más de 130 años de existencia– de estimular el progreso científico de la Ginecología y la Obstetricia y promulgar los elementos fundamentales de la formación continuada de los profesionales para contribuir a la mejora de la calidad de la atención sanitaria de esta especialidad.

ISBN Obra completa:  
978-84-9835-716-5



ISBN Tomo 1:  
978-84-9835-268-9



## Tratado de Ginecología y Obstetricia

*Ginecología y medicina de la reproducción*

2ª EDICIÓN  
TOMO 1



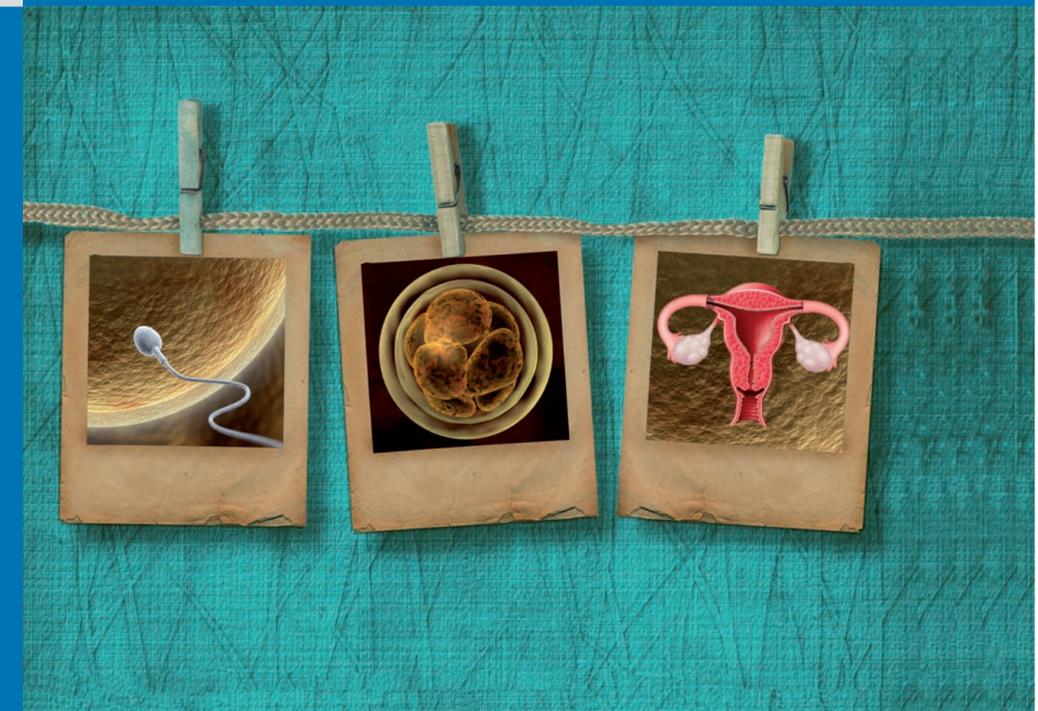
2ª EDICIÓN  
TOMO 1

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

## Tratado de Ginecología y Obstetricia

*Ginecología y medicina de la reproducción*

Director: L. Cabero Roura



EDITORIAL MEDICA  
**panamericana**



EDITORIAL MEDICA  
**panamericana**

# Capítulo 180

## Gripe y embarazo

M. Campins Martí, L. M. Vilca Yengle y L. Cabero Roura

### INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad de gran trascendencia en salud pública, que se caracteriza especialmente por la gran variabilidad antigénica del virus causal. Su importancia deriva de su elevada capacidad de difusión, su alta morbilidad, su repercusión sobre la mortalidad y sus consecuencias económicas, tanto en costes directos como indirectos.<sup>1-3</sup>

En los últimos años ha aumentado el interés por esta enfermedad debido a la gran letalidad observada en las infecciones por el virus aviar A (H5N1), y por la reciente eclosión de la primera pandemia del presente siglo producida por el virus A (H1N1) de origen porcino. No obstante, no se debe olvidar que la gripe estacional, la que ocurre en los períodos interpandémicos, constituye un importante problema epidemiológico.

La gripe es una enfermedad respiratoria, aguda y muy contagiosa, cuyo espectro clínico oscila desde formas asintomáticas hasta formas graves con compromiso sistémico. Sus complicaciones, entre las que cabe destacar la neumonía viral primaria y las sobreinfecciones bacterianas (neumonía, otitis media...), contribuyen a la carga global de la enfermedad.<sup>1,4</sup> La infección aguda, generalmente autolimitada, se caracteriza por un inicio abrupto de los síntomas, con fiebre (38 a 40 °C), escalofríos, tos, cefalea, mialgia, rinorrea, dolor faríngeo, malestar general y anorexia; no es infrecuente la presencia de molestias gastrointestinales, tales como vómitos, diarreas y dolor abdominal.<sup>4</sup> La transmisión del virus se produce de persona a persona, principalmente a través de partículas aerosolizadas, que se generan por la tos o el estornudo de individuos enfermos, e infectan a las células superficiales del epitelio respiratorio de un receptor sano.<sup>1,4</sup>

Los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, son virus ARN, de cadena corta y segmentados. Existen tres tipos de virus gripales: A, B y C, cuya diferencia principal estriba en las variaciones antigénicas de la proteína de la matriz y de la nucleoproteína, que permiten su caracterización.<sup>5</sup> Los virus influenza A se clasifican en subtipos de acuerdo a sus glucoproteínas de membrana, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA); actualmente se reconocen 15 subtipos de HA y 9 subtipos de NA. Los virus influenza A causan las formas de la infección de mayor importancia en humanos, debido principalmente a su variabilidad antigénica; pueden presentar variaciones mayores, con cambios totales en sus antígenos de superficie por intercambio de segmentos génicos entre virus de origen animal y humanos (*antigenic shift*) y variaciones menores, con modificaciones más o menos intensas de los antígenos por mutaciones puntuales en su genoma (*antigenic drift*). En los virus del tipo B sólo se observan variaciones menores. Estas variaciones menores, tanto para el tipo A como para el tipo B, se observan de forma continua, cada 1 o 2 años. Las variaciones mayores, específicas de los virus de tipo A, son, en cambio, fenómenos poco frecuentes (cada 20 o 30 años). La infección por un determinado subtipo o variedad confiere escasa o nula protección frente a otros subtipos o variedades del virus. Esto explica las características epidemiológicas de la enfermedad: al aparecer nuevas variedades de virus ante las que la población carece de anticuerpos, la infección puede propagarse con gran rapidez y alcanzar elevadas tasas de morbilidad.<sup>5-7</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año se producen 3-5 millones de casos graves y 250.000-500.000

muerres por gripe en el mundo.<sup>8</sup> Durante una epidemia de gripe suele afectarse entre el 5 y el 20% de la población, lo que puede incrementarse hasta el 30-50% en caso de pandemia.<sup>9</sup> Aproximadamente el 25% de los procesos febriles agudos que ocurren durante la temporada gripal podrían deberse al virus de la gripe<sup>10</sup>. En EEUU, las epidemias anuales ocurridas entre los años 1979-1980 y 2000-2001 causaron en media unas 34.000 muertes y 226.000 hospitalizaciones anuales, con un incremento de éstas en las últimas dos décadas.<sup>11,12</sup> Este aumento se atribuye en parte al incremento sustancial de la morbimortalidad en las personas mayores de 65 años, quienes presentan un riesgo mayor de complicaciones debidas a esta infección. En España, según datos del Centro Nacional de Epidemiología, en la temporada 1990-2000 se produjeron más de tres millones de casos y 1.500 defunciones directamente atribuidas a la gripe<sup>13</sup> y según la Encuesta Nacional de Salud del 2006, durante el período 2000-2004 se produjeron entre 72.841 y 100.102 hospitalizaciones atribuidas a esta infección.<sup>14</sup>

Los grupos más afectados son las personas mayores de 64 años y los niños pequeños (menores de 5 años)<sup>15</sup>. En EEUU, las tasas de hospitalización y mortalidad asociadas a la gripe son máximas en el grupo de edad de mayores de 65 años, seguido de los de 50-64 años y de los niños menores de un año.<sup>11,12</sup> Un hecho diferencial en situaciones de pandemia respecto a las situaciones de epidemia anual, es la edad y la mortalidad de los afectados. Así, por ejemplo, en la pandemia de 1918 ya se observó que la mortalidad más elevada se daba en adultos jóvenes y no tanto en mayores de 64 años.<sup>16,17</sup> Este hecho puede ir asociado a la falta de exposición antigénica previa en las personas más jóvenes, lo que hace que las tasas de ataque sean superiores en éstas.

La gripe, por tanto, no es una enfermedad de la población geriátrica, es una infección universal que afecta a todas las edades y toda la población es susceptible.

### GRIPE ESTACIONAL Y EMBARAZO

Al igual que el resto de la población, las gestantes se exponen anualmente al virus de la gripe. Irving et al., en un estudio de seroprevalencia realizado en Inglaterra durante la temporada gripal 1993-1994, observaron que el 11% de 1.659 gestantes incluidas en el estudio aumentaron hasta cuatro veces el título de anticuerpos frente al virus influenza respecto a los títulos medidos antes del inicio de la temporada gripal, lo que indica la elevada frecuencia de exposición a los virus circulantes.<sup>18</sup>

Las embarazadas tienen un mayor riesgo de complicaciones asociadas a la gripe.<sup>19</sup> Los cambios fisiológicos que ocurren durante la gestación, como el aumento de la frecuencia y gasto cardíacos, la disminución de la capacidad pulmonar vital y el aumento del consumo de oxígeno pueden explicar, en parte, esta situación,<sup>20</sup> pero son principalmente las alteraciones inmunitarias las que explicarían la mayoría del riesgo.<sup>21</sup> Durante el embarazo se produce una disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos, especialmente en el segundo y tercer trimestre, una disminución de la actividad de las células natural killer y una disminución de la población de linfocitos T helper circulantes. Además, hay una reducción de la actividad citotóxica linfocitaria y producción por el trofoblasto de sustancias que permiten bloquear el reconocimiento materno de los antígenos de histocompatibilidad mayores procedentes del feto.<sup>20-24</sup>

## **15.2. Experiencias de la doctoranda como docente relacionadas con el tema de la tesis doctoral**

Curso: «Vacunas i embaràs». Curs de Formació Mèdica Continuada 2012-2013. Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia. Barcelona, 12 de febrero, 2013.

Curso: «Milano. Vaccina 2018». Aggiornamenti in tema di vaccinazioni. Società Italiana delle Cure Primarie Pediatriche Lombardia in collaborazione con il Dipartimento Igiene e Prevenzione Sanitaria ATS di Milano. Milán, 20 de enero, 2018.

Co-directora de la tesis para optar al título de médico cirujano *Knowledge, attitudes and practices regarding maternal immunization among pregnant women in Italy*. Estudiante: Matilde Tura. Università degli Studi di Milano. Facoltà di Medicina e Chirurgia, Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia. Milán, 23 de julio, 2018.

## **15.3. Comunicaciones en cursos y congresos**

**Vilca LM**, Verma A, Buckeridge D, Campins M. Seasonal and pandemic influenza vaccination coverage in pregnant women in Spain. Are we forgetting this influenza high-risk group? 3rd ESCMID Conference on Vaccines. Vaccines for Mutual Protection. Lisboa, 6-8 de marzo de 2015.

**Vilca LM**, Verma A, Buckeridge D, Campins M. Analysis of large databases: dealing with gestational and calendar time. ESCMID Postgraduate Technical Workshop. Better Methods for Clinical Studies in Infectious Diseases and Clinical Microbiology: a Hands-on Workshop. Sevilla, 26-28 de octubre de 2016.

#### **15.4. Rotaciones internacionales**

Rotación como *Graduate Research Trainee* en el Clinical and Informatics Research Group - Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal (Canadá), del 1 de octubre de 2014 al 31 de enero de 2015, y del 15 de septiembre de 2015 al 27 de febrero de 2016.

Rotación como *PhD student visitor* en el Computational and Digital Epidemiology lab - Institute for Scientific Interchange (ISI), Foundation and ISI Global Science Foundation, Turín (Italia), de abril a agosto de 2016.

Rotación como *PhD student visitor* en el Laboratorio per la Salute Materno Fetale - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milán (Italia), de septiembre de 2016 a febrero de 2017.



# McGill

Enrolment Services  
McGill University  
3415 McTavish Street  
Montreal, QC, Canada H3A 0C8

Gestion de l'effectif étudiant  
Université McGill  
3415, rue McTavish  
Montréal (Québec) Canada H3A 0C8

Tel.: (514) 398-7878  
Fax: (514) 398-5544  
servicepoint@mcgill.ca  
www.mcgill.ca

**FEBRUARY 23, 2016**

**I HEREBY CERTIFY THAT AS OF THE ABOVE DATE THE STUDENT'S STATUS AT MCGILL UNIVERSITY IS/WAS AS FOLLOWS:**

**NAME:** Vilca Yengle /Luz Maria /Ms

**TERM(S):** 2015-2016 Fall / Winter

**REGISTERED IN TERM(S) INDICATED:** Yes

**STATUS IN PRIMARY CURRICULUM:** Full-time

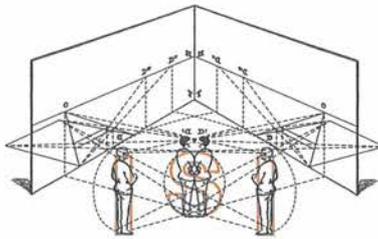
**PRIMARY CURRICULUM INFORMATION:** Graduate Research Trainee  
No Degree

**REMARKS:**

The above confirms that Ms. Luz Maria Vilca Yengle was registered as a Graduate Research Trainee in the Department of Epidemiology and Biostatistics from October 1, 2014 to January 31, 2015 and from September 15, 2015 to February 27, 2016



Kathleen Massey  
Registrar



**Fondazione ISI**  
**ISI Foundation**

Prot. N. 22/2018

Torino, the 23<sup>th</sup> of March 2018

**To whom it may concern**

We hereby declare that Dr. Luz María Vilca Yengle had a collaboration, during the period from April to July 2016, with the “Digital Epidemiology” research group in the thematic area of vaccine confidence within the Inluweb project at the ISI Foundation of Turin.

The present is released upon request for all the uses admitted by the law.

  
**FONDAZIONE I.S.I.**  
Via Chisola, 5  
10126 Torino - Italy

Soci Fondatori: Regione Piemonte, Provincia di Torino, Città di Torino, Fondazione Cassa di Risparmio di Torino

Sede legale: via Nizza, 150 – 10126 Torino, Italy  
Sede operativa: via Chisola, 5 – 10126 Torino, Italy  
Sede USA: 33 W 42nd St 10036 New York NY – United States c/o SUNY College of Optometry  
T +39 011 660 30 90 F +39 011 660 00 49 E isi@isi.it W isi.it



Milan, 15 March 2018

**ATTESTATION OF EMPLOYMENT**

The undersigned,

Maurizio Bonati, head of the Mother and Child Health Laboratory, department of Public Health, IRCCS Mario Negri Institute for Pharmacological Research, hereby certifies that Luz Maria Vilca Yengle was employed at Mother and Child Health Laboratory from 21 September 2016 to 3 March 2017 as a research fellow.

  
Dr. Maurizio Bonati

Responsabile del Dipartimento di Salute Pubblica  
Del Laboratorio per la Salute Materno Infantile



### **15.5. Reconocimientos y premios**

Concesión del Proyecto FIS (PI12/02423) con el título *Cobertura de vacunación antigripal y morbilidad asociada a gripe en gestantes* (Investigador principal: Dra. Magda Campins). El proyecto finalizó el 31 de marzo de 2017 y se ha emitido el informe final correspondiente al Instituto de Salud Carlos III (Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación).

Concesión de la beca de la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica (SCMIMC) – 1<sup>a</sup> Convocatòria, para el proyecto *Morbilidad asociada a gripe en gestantes de Cataluña (tasa de hospitalizaciones y visitas ambulatorias en mujeres embarazadas por complicaciones respiratorias y cardiovasculares relacionadas con la gripe)*, en mayo de 2015.

### **15.6. Otras actividades de la doctoranda relacionadas con la tesis doctoral**

Miembro del grupo de trabajo «Importancia de la inmunización materna», que reúne a diversas sociedades científicas italianas que respaldan la vacunación antigripal y frente a la tosferina durante el embarazo, desde noviembre de 2018.