



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

Vacunación de la embarazada

Maternal immunization

María Verónica Contardo ^a✉

^a Pediatra Infectóloga. Hospital Roberto del Río, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 03 01 2020.
Aceptado: 06 04 2020.

Palabras clave:

Vacunas, embarazada, influenza, coqueluche, dTpa.

Key words:

Vaccine, pregnancy, flu, pertussis, Tdap.

RESUMEN

Las vacunas han sido una de las herramientas más útiles para lograr disminuir la mortalidad infantil. Sin embargo, los beneficios de las vacunas para menores de un año son dispares, debido a que son muy pequeños para ser vacunados. Otro grupo vulnerable son las embarazadas, quienes presentan mayor morbimortalidad por enfermedades como la influenza. La inmunización materna puede proteger a la madre contra las infecciones prevenibles por vacuna y al recién nacido mediante el traspaso de anticuerpos específicos al feto. No hay evidencia de resultados adversos en el embarazo o el feto/recién nacido por la vacunación de mujeres gestantes con vacuna inactivada contra virus, bacterias o toxoides. Por lo tanto, el embarazo no debe impedir que las mujeres reciban las vacunas que están médicamente indicadas. En Chile, se recomienda la vacunación de las mujeres gestantes, antes o durante la temporada de influenza. A fines de 2017 se implementó la vacunación con dTpa de las embarazadas con más de 28 semanas de gestación, con el objetivo de proteger al recién nacido contra el coqueluche y sus complicaciones. En el presente artículo, se hace una revisión de la literatura disponible sobre la vacunación de las embarazadas, principalmente enfocado en inmunización contra la influenza, el coqueluche y los beneficios en sus hijos.

SUMMARY

Vaccines have been one of the most useful tools to reduce infant mortality. However, the benefits of vaccines for children under one year are disparate, because they are too small to be vaccinated. Another vulnerable group are pregnant women, who have a higher morbidity and mortality due to diseases such as influenza. Maternal immunization can protect the mother against vaccine-preventable infections and the newborn by transferring specific antibodies to the fetus. There is no evidence of adverse outcomes in pregnancy or the fetus / newborn by vaccination of pregnant women with inactivated vaccine against viruses, bacteria or toxoids. Therefore, pregnancy should not prevent women from receiving vaccines that are medically indicated. In Chile, vaccination is recommended for pregnant women, before or during the influenza season. In addition to the end of 2017, vaccination with Tdap of pregnant women with more than 28 weeks of gestation was implemented, with the aim of protecting the newly born against pertussis and its complications. In this article, we review the available literature on the vaccination of pregnant women, mainly focused on immunization against influenza, pertussis and benefits in their children.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: vcontardo@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.04.002>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

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



INTRODUCCIÓN

Las vacunas han sido una de las herramientas más útiles para lograr disminuir la mortalidad infantil¹. Sin embargo, los beneficios de las vacunas para los niños menores de un año son dispares. Debido a que el sistema inmune neonatal es inmaduro, el inicio de la mayoría de las vacunas programáticas es entre las 6 y 8 semanas de vida, lo que determinan que adquieran protección entre las 14 semanas y 6 meses de edad. Esto explica que sean los lactantes de 3 a 6 meses los que presentan la mayor carga de enfermedades inmunoprevenibles. Otro grupo vulnerable son las embarazadas, quienes presentan mayor morbimortalidad por enfermedades como la influenza, como ocurrió durante la pandemia de influenza H1N1 del 2009. Posterior a la implementación masiva de vacunación antiinfluenza, se comprobó su seguridad y eficacia durante la gestación^{2,3}. La inmunización materna puede proteger a la madre contra las infecciones prevenibles por vacuna y al recién nacido mediante el traspaso de anticuerpos específicos al feto⁴. Afortunadamente los controles de salud regulares durante el embarazo, hacen que la implementación de la vacunación durante este período sea accesible al sistema de salud.

FISIOLOGÍA DEL TRASPORTE DE ANTICUERPOS TRANSPLACENTARIOS

La transferencia natural de anticuerpos de la madre al feto a través de la placenta y la leche materna ha sido ampliamente estudiada. La transferencia transplacentaria es un proceso activo mediado por el receptor Fc que facilita el transporte efectivo de IgG⁵. Hay preferencia de transporte de IgG1 e IgG3, siendo más efectivo que el de IgG4 e IgG2. Este proceso comienza a las 17 semanas de gestación y progresa durante el embarazo. A las 33 semanas, los niveles de IgG maternos y fetales son equivalentes y al momento del parto, los fetales superan los niveles maternos⁶. Con la vacuna del sarampión se ha observado un proceso llamado "interferencia", caracterizado por la inhibición de la respuesta del lactante frente a la vacunación primaria cuando tiene anticuerpos maternos dirigidos a este antígeno. Este fenómeno ha sido estudiado principalmente con la vacuna del sarampión, razón por la cual esta se administra a los niños al año de vida⁷⁻⁹. Sin embargo, la respuesta de las células T a las vacunas no parece verse afectada por los anticuerpos pasivos y es probable que sea responsable de las rápidas respuestas de memoria observadas después de la vacunación de refuerzo.

INMUNIZACIÓN PREVIA AL EMBARAZO

Al momento de planificar un embarazo, las mujeres debieran confirmar ser inmunes frente a las enfermedades infecciosas que pueden significar un riesgo tanto para ellas, como para su hijo. De lo contrario, es el momento ideal para recibir ciertas vacunas, que pudieran estar contraindicadas durante la gesta-

ción. Estas incluyen: sarampión rubéola parotiditis y varicela¹⁰. Además, deben tener un esquema primario contra tétanos, difteria y coqueluche.

INMUNIZACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

No hay evidencia de resultados adversos en el embarazo o el feto/recién nacido por la vacunación de mujeres gestantes con vacuna inactivada contra virus, bacterias o toxoides. Por lo tanto, el embarazo no debe impedir que las mujeres reciban las vacunas que están médicamente indicadas.

Las vacunas vivas pueden presentar un riesgo teórico para el feto. Sin embargo, existe abundante literatura disponible que describe la seguridad de las vacunas vivas atenuadas, incluidas las vacunas contra la rubéola monovalente, las vacunas combinadas contra el sarampión, rubéola, parotiditis (SRP) y la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV), no informándose efectos adversos significativos para el feto después de la administración de éstas. Por lo tanto, la contraindicación de la vacuna SRP se considera una medida puramente precautoria¹¹⁻¹³.

Los beneficios de vacunar a las mujeres embarazadas superan los riesgos potenciales de exposición a una infección particular a la madre o al feto. El uso de vacunas seleccionadas en el embarazo es un aspecto importante de la atención prenatal, que no solo mejora la salud materna, sino que también beneficia al neonato⁴.

A pesar de esto, existen barreras para la vacunación. El personal de salud que atiende a las mujeres embarazadas, es fundamental para poder aumentar la aceptación materna a las vacunas. Al no ofrecer la vacuna, ya sea por temor a las demandas o por el desconocimiento de las recomendaciones y de la evidencia, pierden una oportunidad única de prevención. Un estudio realizado en España, mostró que la razón más importante para no recomendar vacunas durante la gestación fue la preocupación relacionada con los eventos adversos, seguido por la falta de experiencia en la prescripción de estas¹⁴. Dado que los obstetras son percibidos como los profesionales más confiables por las embarazadas, estos no deben perder la oportunidad de recomendar las vacunas, considerando que sus indicaciones no solo serán beneficiosas para la madre, sino que también influirán en la percepción posterior para vacunar a sus hijos, disminuyendo su reticencia¹⁵.

Se están realizando esfuerzos mundiales para desarrollar, evaluar e implementar nuevas vacunas destinadas específicamente para su uso en mujeres embarazadas en países de ingresos bajos y medios. Dado que es fundamental monitorear la seguridad y la eficacia para garantizar el éxito de los programas y la confianza de los pacientes, se han propuesto sistemas para vigilar y evaluar los efectos adversos que pudiesen presentarse exclusivamente en este período. Un conjunto de 21 definiciones de caso, que

incluyen resultados obstétricos (muerte materna en el embarazo, trabajo de parto prematuro, sufrimiento fetal agudo, preeclampsia/eclampsia, hemorragia posparto, hemorragia prenatal, aborto, diabetes gestacional, parto disfuncional, retraso del crecimiento intrauterino) y neonatales (muerte fetal, muerte neonatal, parto prematuro, infección neonatal, malformaciones congénitas, bajo peso de nacimiento, pequeño para la edad gestacional, encefalopatía neonatal, distrés respiratorio, retraso

del desarrollo y microcefalia) han sido desarrolladas en el marco del proyecto *GAIA (Global Alignment of Immunization Safety Assessment in pregnancy)*, con el objetivo de poder comparar y analizar datos de seguridad entre diferentes productos y poblaciones, y así fortalecer los programas de inmunización en mujeres embarazadas^{16,17}.

Las diferentes vacunas y su recomendación en mujeres embarazadas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las diferentes vacunas y sus recomendaciones en mujeres embarazadas

Vacuna y tipo	Categoría	Recomendación para mujer embarazada
BCG, vivo	Viaje y otro	Contraindicado
VHA, inactivado	Rutina	Recomendada para situaciones específicas
VHB, recombinante	Rutina	Recomendada en ciertas circunstancias
VPH, inactivado	Rutina	No recomendado
Virus influenza, Inactivado	Rutina	Recomendado
Meningococo, inactivado	Rutina	Podría usarse serotipo ACWY conjugado para casos específicos; la administración del serotipo B debiera ser basada en el riesgo-beneficio en un paciente particular
SRP, vivo	Rutina	Contraindicado
Neumococo conjugado (13), inactivado	Rutina	Pocos datos para recomendación específica
Poliovirus, inactivado	Rutina	Podría usarse en caso necesario
Neumococo polisacárido (23), inactivado	Rutina	Pocos datos para recomendación específica
Virus rabia, inactivado	Viaje y otro	Podría usarse en casos de exposición o alto riesgo de exposición
Toxoide tetánico, inactivado, toxoide difteria reducido y pertussis acelular	Rutina	Recomendado
Varicela, vivo	Rutina	Contraindicado
Fiebre amarilla, vivo	Viaje y otro*	Podría ser útil si el beneficio supera al riesgo
Zoster, vivo	Rutina	Contraindicado

Recomendaciones del CDC 2020⁵⁸

* En caso de viaje por motivos de fuerza mayor, las embarazadas deben recibir dosis estándar (y no dosis fraccionada), previa evaluación médica que considere la relación beneficio v/s riesgo de la vacunación⁵⁹.

INFLUENZA

Ya es reconocido el aumento de la morbilidad y mortalidad de la influenza en mujeres embarazadas, principalmente en mujeres con más semanas de gestación o comorbilidades^{18, 19}, hallazgos que fueron reforzados después de la pandemia de influenza H1N1 en 2009²⁰. Efectos específicos de la influenza materna incluyen muerte fetal, parto prematuro y recién nacido pequeño para la edad gestacional²¹⁻²³.

Se han reportado varios estudios de vacunas contra la influenza en mujeres embarazadas, siendo los realizados durante la pandemia de H1N1 los que incluyen a un mayor número de pacientes. Estos estudios demostraron que con la vacuna se generan títulos de anticuerpos con transferencia transplacentaria, comparables entre mujeres embarazadas y no embarazadas²⁴⁻²⁶. También se estudió la respuesta inmune en embarazadas con y sin VIH, observándose que la vacuna fue inmunogénica en ambos grupos²⁷.

Los estudios de seguridad a gran escala en mujeres embarazadas durante la pandemia también documentaron que las vacunas eran bien toleradas y seguras durante el embarazo^{28, 29}. Posteriormente se ha encontrado que la coadministración con vacuna con toxoide tetánico inactivado, toxoide diftérico reducido y pertussis acelular (dTpa) no se ha asociado con aumento de efectos adversos maternos ni neonatales.

Múltiples estudios mostraron que no solo disminuye las infecciones confirmadas por el laboratorio y su gravedad en las mujeres embarazadas, sino que también en sus hijos^{27,30}. Una revisión sistemática y metaanálisis publicada el año 2018, concluye que la vacunación materna contra influenza reduce el riesgo de tener influenza confirmada en el lactante menor de 6 meses en un 48% y previene la hospitalización por influenza en un 72%³¹.

Todas estas razones determinan que la vacunación contra influenza durante el embarazo esté ampliamente recomendado a nivel mundial. En Chile, se recomienda la administración de vacuna de influenza inactivada trivalente a las gestantes en cualquier trimestre del embarazo³², antes o durante la temporada de influenza, al igual que el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización del CDC (ACIP) y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia^{33, 34}. En Chile, el año 2019 la cobertura de esta vacuna en mujeres embarazadas alcanzó a un 93,1%³⁵.

Una revisión Cochrane publicada el 2018, concluye que la inmunización contra la influenza en cualquier etapa del embarazo puede estar justificada durante pandemias o para mujeres con comorbilidad. De lo contrario, puede administrarse sin potenciales complicaciones maternas ni neonatales durante la segunda mitad del embarazo, incluso cuando se administra junto a la vacuna dTpa³⁶.

COQUELUCHE

El coqueluche sigue siendo un problema en los lactantes. A pesar de la amplia vacunación de los niños con vacuna acelular, los lactantes menores siguen expuestos a esta enfermedad³⁷. La mayor morbilidad y mortalidad del coqueluche se observa en los lactantes antes de su serie de inmunización primaria, a los 6 meses de vida³⁸. En Chile, entre el 2010 y 2017 el 85% de los casos fallecidos por coqueluche correspondían a menores de 3 meses. Un 81% de los casos no habían alcanzado a recibir ninguna dosis de vacuna³⁹.

Durante esta última década se ha demostrado que la transferencia transplacentaria de anticuerpos contra el coqueluche es efectiva. Sin embargo, los niveles de anticuerpos preexistentes en las madres que no han sido inmunizadas recientemente son bajos⁴⁰⁻⁴². La vacunación de la embarazada es inmunogénica e induce una rápida respuesta de anticuerpos tanto en la madre como en el lactante. Estas altas concentraciones de anticuerpos contra el coqueluche persisten durante los dos primeros meses de vida y no alteran sustancialmente la respuesta a la vacunación rutinaria del lactante⁴³⁻⁴⁵. Ya desde las 13-25 semanas de gestación se produce transferencia de Ig G anti *Bordetella pertussis*⁴⁶. El mayor traspaso de anticuerpos se produce cuando la embarazada se vacuna entre las 27 y 31 semanas de gestación, en comparación a cuando lo hace entre las 31 y 36 semanas o después de las 36 semanas^{37,47}.

La vacuna acelular en mujeres embarazadas ha demostrado ser segura. Estudios que abarcan a más de 150 mil mujeres vacunadas, principalmente a fines del segundo trimestre o durante el tercero, confirman que no hay riesgo de complicaciones maternas o eventos adversos (incluido malformaciones congénitas) en los hijos de madres vacunadas⁴⁸.

Su efectividad quedó demostrada con la instauración de la vacunación de las embarazadas en Reino Unido, donde alcanzó un 91% en el lactante menor de 3 meses, cuando la vacuna fue administrada a la embarazada al menos una semana antes del nacimiento⁴⁹. En Argentina, después de la implementación de la vacunación en embarazadas disminuyeron los casos de lactantes fallecidos por coqueluche en un 87%⁵⁰. En Australia, se realizó un estudio caso control de lactantes menores de 6 meses, cuyas madres habían o no recibido la vacuna dTpa entre las 28 y 32 semanas de gestación. Se encontró que la vacuna fue altamente efectiva en prevenir enfermedad severa. El mayor efecto se observó en prevención de enfermedad en menores de 3 meses (efectividad de un 69%) y en prevenir hospitalización (efectividad de un 94%)⁵¹.

El Comité Asesor de Prácticas de Inmunización del CDC, recomienda que todas las mujeres embarazadas reciban vacunas dTpa en cada embarazo (separadas por al menos un año), para maximizar la respuesta de anticuerpos maternos y su transferencia pasiva al feto^{52,53}. El Colegio Americano de Ginecología y

Obstetricia también recomienda la vacunación entre las 27 - 36 semanas (pudiendo ser antes de 27 semanas en situaciones especiales) y repetir en cada embarazo. Las madres que no recibieron la vacuna durante embarazo, deben recibirla en el postparto inmediato³⁴.

A fines de 2017 se implementó en Chile la vacunación contra el coqueluche utilizando vacuna pertussis acelular asociada a toxoide tetánico inactivado y toxoide diftérico reducido en las embarazadas mayores de 28 semanas de gestación⁵⁴. Durante el año 2018-19, la cobertura alcanzada en el país fue de un 70,6%. Durante el año 2019, la cobertura en el país fue solo de un 63,5%⁵⁵. Un aumento en la cobertura impactaría positivamente en la efectividad de la vacunación⁵⁶. Además, dado que los recién nacidos pre-término o los hijos de madres que se vacunan dentro de la semana previa al nacimiento se ven menos beneficiados del programa, una estrategia que podría contribuir sería cambiar el inicio de la vacunación a las 20 semanas de

gestación, para evitar asociar erróneamente abortos y/o malformaciones fetales propias del primer trimestre con la vacuna dTpa, de manera de ofrecer una mayor oportunidad de inmunización a las madres que presentan partos prematuros⁵⁷. Esta medida ya ha sido incorporada en algunos países y esperamos que un futuro sea discutida en nuestro país.

CONCLUSIÓN

En conclusión, podemos decir que la vacunación de la embarazada contra la influenza y el coqueluche es una medida segura y efectiva para proteger tanto a la madre, como al recién nacido en sus primeros meses de vida. Nuestros esfuerzos debiesen enfocarse en mantener altas coberturas de vacuna contra influenza y mejorar las coberturas de vacuna contra el coqueluche de manera de optimizar la efectividad de estas. Nuevas vacunas para embarazadas (virus respiratorio sincicial y *Streptococcus* grupo B) se encuentran actualmente en desarrollo.

Declaración de conflicto de interés

La autora declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNICEF. *Levels & trends in child mortality 2015*. (Revisado el 30 Dic 2019) Disponible en: https://www.unicef.org/media/files/IGME_report_2015_child_mortality_final.pdf
2. McCarthy EA, Pollock WE, Tapper L, et al. Increasing uptake of influenza vaccine by pregnant women post H1N1 pandemic: a longitudinal study in Melbourne, Australia, 2010 to 2014. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:53.
3. Conlin AM, Bukowinski AT, Seveck CJ, et al. Safety of the pandemic H1N1 influenza vaccine among pregnant U.S. military women and their newborns. *Obstet Gynecol*. 2013;121:511-8.
4. Global advisory Committee on Vaccine Safety WHO. *Weekly epidemiological record*. 2013;29(88):301-312
5. Niewiesk S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Front Immunol*. 2014;5:446.
6. Kohler PF, Farr RS. Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: evidence for an active placental IgG transport. *Nature*. 1966;210:1070-1.
7. Siegrist CA. Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine*. 2003;21:3406-12.
8. Edwards KM. Maternal antibodies and infant immune responses to vaccines. *Vaccine*. 2015;33:6469-72.
9. Gans H, Yasukawa L, Rinki M, et al. Immune responses to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9, and 12 months. *J Infect Dis*. 2001;184:817-26.
10. Omer S. Maternal Immunization. *N Engl J Med*. 2017;376:1256-67.
11. Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH, Esteghamati A, Hagh-goo A, et al. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine* 2006;24:3558-63.
12. Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML, Saenz E., Cerda I, et al. Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:830-5.
13. Keller-Stanislawski B, Englund JA, Kang G, Mangtani P, Neuzil K, et al. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine* 2014 Dec 12;32(52):7057-64.
14. 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(7): 1016-24.
15. Chamberlain AT, Seib K, Ault KA, Orenstein WA, Frew PM, 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 Feb 25;7. [ecurrents.outbreaks.d37b61bceebae5a7a06d40a301cfa819](https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.d37b61bceebae5a7a06d40a301cfa819). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.d37b61bceebae5a7a06d40a301cfa819>
16. Lackritz E, Stergachis A, Stepanchak M. Maternal Immunization Safety Monitoring in Low and Middle Income Countries: A Roadmap for Program Development. *Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth*. (Revisado el 22 Dic 2019). Disponible en: <https://www.gapps.org/PDF/MaternalImmunizationSafetyMonitoringInLMICs>.

- pdf
17. Kochhar S, Bauwens J, Bonhoeffer J. Harmonising Immunisation Safety Assessment in Pregnancy - Part II. *Vaccine* 2017;35(48):6469-6582.
 18. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol.* 1998;148:1094-102.
 19. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189:1705-12.
 20. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med.* 2010;362:27-35.
 21. The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med.* 2009;361:1925-34.
 22. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(Suppl. 3):S3-8.
 23. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J.* 2012;184:645-53.
 24. Sperling RS, Engel SM, Wallenstein S, et al. Immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccination received during pregnancy or postpartum. *Obstet Gynecol.* 2012;119:631-9.
 25. Kay AW, Bayless NL, Fukuyama J, et al. Pregnancy Does Not Attenuate the Antibody or Plasmablast Response to Inactivated Influenza Vaccine. *J Infect Dis.* 2015;212:861-70.
 26. 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.
 27. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med.* 2014;371:918-31.
 28. Conlin AM, Bukowinski AT, Seveck CJ, et al. Safety of the pandemic H1N1 influenza vaccine among pregnant U.S. military women and their newborns. *Obstet Gynecol.* 2013;121:511-8.
 29. Keller-Stanislawski B, Englund JA, Kang G, et al. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine.* 2014;32:7057-64.
 30. Poehling KA, Szilagyi PG, Staat MA, et al. New Vaccine Surveillance Network. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6 Suppl 1):S141-8.
 31. Nunes M, Madhi S. Influenza vaccination during pregnancy for prevention of influenza confirmed illness in the infants: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Vaccines Immunother.* 2018;14(3):758-766.
 32. Ministerio de Salud de Chile. Influenza invierno 2020. (Revisado el 4 de Abril de 2020). Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/01/PPT-Influenza2020.pdf>
 33. 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; 24;67(3):1-20.
 34. Committee on obstetric practice, immunization and emerging infection expert work group. Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *Committee Opinion No. 718. American College of Obstetricians and Gynecologists.* *Obstet Gynecol.* 2017;130:e153-7.
 35. Departamento de estadísticas e información de salud, MINSAL. Avance de cobertura por grupo de riesgo. Campaña influenza año 2019. (Revisado el 04 de Abril 2020). Disponible en: http://www.deis.cl/wp-content/2019/gobCL-sitios-1.0/assets/Dashboard_Influenza_2019.html
 36. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1;2:CD001269.
 37. Abu-Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, 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): 5787-93.
 38. Cantey JB, Sánchez PJ, Tran J, et al. Pertussis: a persistent cause of morbidity and mortality in young infants. *J Pediatr* 2014;164:1489-92.
 39. Departamento de epidemiología Ministerio de Salud de Chile. Boletín Epidemiológico Trimestral Coquelluche (CIE 10:A37) Semana Epidemiológica 1-13. Chile, año 2017. Boletín Epidemiológico Trimestral, Volumen 113, no 1, 2017.
 40. Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, et al. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis.* 1990;161:487-92.
 41. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics.* 1995;96:580-4.
 42. Healy CM, Munoz FM, Rensch MA, et al. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis.* 2004;190:335-40.
 43. Muñoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1760-9.
 44. Huygen K, Caboré RN, Maertens K, et al. Humoral and cell mediated immune responses to a pertussis containing vaccine in pregnant and nonpregnant women. *Vaccine.* 2015;33:4117-23.
 45. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al. Association of Tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations. *JAMA.* 2015;314:1581.
 46. Eberhardt C, Blanchard-Rohner G, Lemaitre B, Combescure V, Othenin-Girard V, et al. Pertussis antibody transfer to preterm neonates after second versus third trimester maternal immunization. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64; 1129-1132.
 47. Abu-Raya B, Giles M, Kollmann T, Sadarangani M. The Effect of Timing of Tetanus-Diphtheria-Acellular Pertussis Vaccine Administration in Pregnancy on the Avidity of Pertussis Antibodies. *Front. Immunol.* 2019 Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02423>
 48. Campbell H, Gupta S, Dolan GP, Kapadia SJ, Kumar Singh A, Andrews N, Amirthalingam G. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *J Med Microbiol.* 2018;67:1426-1456.
 49. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet.* 2014;384:1521-8.
 50. Vizzotti C, Neyroa S, Katz N, Juárez M, Perez Carregaa A, et al. Maternal immunization in Argentina: A storyline from the prospective of a middle income country. *Vaccine.* 2015 (33); 6413-6419.
 51. Saul N, Wang K, Bag S, Baldwin H, Alexander K. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine.* 2018(36): 1887-1892.
 52. Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee

- on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2018 Apr 27;67(2):1-44.
53. Sawyer M, Liang J, Clark T. 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.
 54. Ministerio de Salud de Chile. Implementación de vacuna dTpa en embarazadas: Lineamientos Técnicos - Operativos. MINSAL 2017. (Revisado el 30 Dic 2019). Disponible en: http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/857/2017.12.11_VACUNA-DTPA-EN-EMBARAZADAS_WEB.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 55. Departamento de estadísticas e información de salud, MINSAL. Avance cobertura por comuna de residencia, vacuna dTpa en embarazadas año 2019-2020. (Revisado el 04 de Abril 2020). Disponible en: <https://public.tableau.com/profile/deis4231#!/vizhome/dpTa2017-2019/VacunacindTpaembarazadas?publish=yes>
 56. Bento A, King A, Rohani P. Maternal pertussis immunisation: clinical gains and epidemiological legacy. *Euro Surveill*. 2017;22 (15): 30510
 57. Byrne L, Campbell H, Andrews N, Ribeiro S, Amirthalingam G. Hospitalisation of preterm infants with pertussis in the context of a maternal vaccination programme in England. *Arch Dis Child*. 2018 Mar;103(3):224-229.
 58. Recomendaciones para vacunas de mujeres embarazadas del CDC. (acceso el 4 Abril 2020). Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/guidelines.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fpregnancy%2Fhcp%2Fguidelines.html
 59. Recomendaciones provisionarias para el uso de dosis fraccionada de vacuna contra fiebre amarilla en contexto de limitación de disponibilidad de vacuna. CAVEI 2018. (Revisado el 30 Dic 2019). Disponible en: <http://www.nitag-resource.org/uploads/media/default/0001/04/46fcd6f889a20058601f10493ea0e46045eea903.pdf>