

Vacunas y embarazo (y II): la protección del recién nacido mediante la vacunación de la embarazada

J. Puig-Barberà

La transferencia de la memoria inmunológica de la madre al feto frente a las enfermedades más frecuentes en el entorno materno y, por tanto, a las que también es más posible que esté expuesto el recién nacido (RN) es esencial para su supervivencia. De hecho, la atenuación de los procesos infecciosos o la protección frente a éstos permite a los agentes infecciosos actuar como inmunizantes en el lactante con un mínimo de riesgos¹.

Esta transferencia al RN se realiza en los humanos mediante anticuerpos del tipo IgG a través de un sistema de transporte activo placentario. Este transporte se inicia alrededor de las 28 semanas del embarazo y su intensidad aumenta progresivamente hasta el momento del parto, siendo el título de anticuerpos del RN similar o incluso superior al de la madre. Todas las clases de IgG cruzan la placenta, pero es la subclase IgG1 la que se transporta con más facilidad. Esto supone diferencias en los niveles de protección que es posible transferir desde la madre al RN. Por ejemplo, los anticuerpos frente al estreptococo son de tipo IgG2 y son transferidos de forma menos eficiente que los anticuerpos antitetánicos de la subclase IgG1, mientras que los anticuerpos frente al virus respiratorio sincitial (VRS) suelen ser IgG1 e IgG2. Por último, son los anticuerpos con mayor actividad (avidez) los que se transfieren al RN². La presencia de anticuerpos maternos protege al lactante durante los primeros meses de vida y disminuye con rapidez, siendo prácticamente indetectable a los 12 meses de edad¹⁻³.

Tras el parto, a través de la lactancia materna, se transmiten al lactante elementos moduladores de la respuesta in-

munitaria y, principalmente, anticuerpos tipo IgA secretorios (SIgA), que actúan protegiendo al RN frente a las enfermedades que tienen su vía de entrada a través de las mucosas. Este aspecto ha sido estudiado en el caso de rotavirus, *Escherichia coli*, polio, retrovirus, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, y se ha comunicado una menor frecuencia de episodios de otitis media y de infecciones de las vías respiratorias bajas, entre ellas las producidas por el VRS⁴⁻⁶. También se ha descrito la mejor respuesta a algunos antígenos vacunales de los lactantes que reciben lactancia materna⁷.

Partiendo de todo lo expuesto, puede elaborarse la hipótesis de que es posible dotar de una protección pasiva al RN frente a enfermedades graves y frecuentes en los primeros meses de vida mediante la inmunización de la embarazada^{8,9}.

Esta estrategia ha mostrado su eficacia en el caso de la inmunización materna frente al tétanos y la gripe^{10,11}, con la producción de IgG específicas que cruzan la placenta y protegen al RN. Otras enfermedades en las que esta estrategia es posible son la invasora por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y estreptococos del grupo B y las enfermedades respiratorias asociadas al VRS y *Bordetella pertussis* (tabla 1).

Saltos al futuro: vacunas candidatas

Haemophilus influenzae

La aparición y el éxito de la vacuna conjugada en los lactantes ha ocasionado que la vacunación de la embarazada con Hib haya perdido el interés que tuvo a finales de la década de los ochenta y durante la mayor parte de la década de los noventa. Sin embargo, los principios observados en los estudios realizados tienen una aplicación potencial para el desarrollo de vacunas frente a otros patógenos neonatales e infantiles, como el neumococo, el estreptococo del grupo B o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹².

La vacuna frente al Hib es segura, efectiva y se han establecido y normalizado los marcadores serológicos de una respuesta compatible con la protección frente a la enfermedad.

Médico de Familia. Máster en Salud Pública. Grupo de Vacunas de la SVMFIC. Centro de Salud Pública de Castellón. España.

Correspondencia:
Joan Puig-Barberà.
Centro de Salud Pública.
Avda. del Mar, 12.
12003 Castellón. España
Correo electrónico: jpuigb@terra.es

Manuscrito recibido el día 9 de septiembre de 2003.
Manuscrito aceptado para su publicación el 10 de septiembre de 2003.

TABLA 1 Saltos al futuro. Nuevas vacunas para la mujer en edad fértil o la mujer embarazada con influencia en el resultado del parto y en la protección conferida al recién nacido

Enfermedad	Tipo de vacuna	Fase de desarrollo
Neumococo	Vacuna de 23 polisacáridos simple no conjugada ^{24,25}	Fase I
	Polisacáridos capsulares conjugados ⁶⁸	Fase I
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Poliribosil ribitol fosfato (PRP) no conjugado ⁷¹	Fase II
	PRP conjugado ¹⁷	
Virus respiratorio sincitial	Proteína de fusión purificada tipo 2 (FPF-2) ³⁵	Fase I
Estreptococo del grupo B	Polisacárido capsular conjugado con toxoide tetánico ⁴⁷	Fase I
<i>Pertussis</i> acelular	Subunidades	—

El tipo de vacuna (no conjugada o conjugada con toxoide tetánico o *CRM*; *cross reactive mutant*), el momento de su administración (antes o durante el embarazo, considerando el período óptimo como 28 días antes del parto y después de la semana 28), el tipo de respuesta de la madre (IgM, IgG2, IgG1) y la integridad placentaria determinan el grado, la calidad y la permanencia de los anticuerpos transferidos al RN.

En los estudios sobre esta vacuna se observaron, sin embargo, fenómenos de interferencia en la respuesta inmunitaria, en la propia madre o en el lactante. Por ejemplo, en mujeres inmunizadas con toxoide tetánico, la respuesta frente a la vacuna conjugada con esta proteína puede ser menor, aunque no se ha confirmado una hiporrespuesta frente a la vacuna Hib conjugada con toxoide tetánico al ser administrada a lactantes en cuyas madres se observaron valores elevados de anticuerpos antitetánicos^{13,14}. Unas concentraciones elevadas de anticuerpos maternos se asocian a una menor respuesta transitoria del lactante a la vacunación en las primeras dosis recibidas (2 y 4 meses de edad). Sin embargo, tras completar la serie de 4 dosis (2, 4, 6 y 18 meses de edad), la respuesta es similar a la de los controles¹⁵⁻¹⁷.

Neumococo

La enfermedad invasora por neumococo es frecuente en los extremos de la vida, con tasas de 65 casos por 100.000 en los menores de un año, cincuenta veces mayores que las observadas en la adolescencia. Algo similar ocurre con la meningitis neumocócica, con tasas de 15 por 100.000 en los menores de un año y mucho menores en la adolescencia¹⁸.

La vacunación de la madre frente a la enfermedad neumocócica tiene interés por el elevado coste de la vacuna conjugada, su cobertura limitada de serotipos y las incertidumbres que genera¹⁹⁻²¹.

A principios de la década de los setenta se observó la asociación de la inmunización materna con una vacuna no conjugada de 14 polisacáridos de neumococo con la menor incidencia de enfermedad respiratoria de vías bajas en el RN y el lactante (1 a 17 meses de edad), cuando la vacuna

fue administrada durante el embarazo o a la madre lactante²². Este hallazgo sugirió la posibilidad de conferir protección a través de la lactancia, hecho compatible con la observación posterior de que la vacuna de 23 polisacáridos estimula la producción de IgA secretora, serotipo-específica y de avidez elevada²³.

Los ensayos clínicos de fase I y II realizados hasta el momento han estudiado la seguridad, la inmunogenicidad, la transferencia de anti-

cuerpos y su duración en el lactante tras inmunizar a la madre en el tercer trimestre del embarazo con vacuna no conjugada de 23 polisacáridos. En estos estudios no se han observado efectos adversos reseñables para la madre o el feto²⁴⁻²⁶. Sin embargo, la intensidad de la respuesta materna frente a los distintos serotipos y la transferencia de anticuerpos observada no han sido homogéneas, aunque se transfieren anticuerpos IgG1 y se genera SIgA en la leche materna, mientras que el número de portadores nasales de neumococo es menor a los 7 meses de edad entre los hijos de las madres vacunadas comparadas con los controles²⁶, estos resultados no concuerdan con los obtenidos por otros autores, que describen títulos de anticuerpos específicos similares en las mujeres vacunadas y sus recién nacidos a los de las mujeres y recién nacidos control²⁷.

Los estudios realizados hasta el momento han mostrado resultados modestos y en ocasiones contradictorios, y aún deben dilucidarse las implicaciones de las modificaciones observadas en los serotipos de neumococos que colonizan la nasofaringe de los niños nacidos de madres vacunadas y de los lactantes que reciben la vacuna conjugada²⁸; en este último caso se ha observado la sustitución de los serotipos incluidos en la vacuna por nuevas cepas con una capacidad no esperada de producir enfermedad¹⁹.

Las características de los resultados de algunos de estos estudios en fase I y II^{24,26}, con las salvedades apuntadas, indican la oportunidad de realizar ensayos clínicos a mayor escala, buscando información fiable sobre la efectividad de la vacunación materna en la prevención de enfermedad neumocócica en los primeros meses de vida del lactante.

Virus respiratorio sincitial

El VRS es el causante de cuadros respiratorios graves en los primeros meses de vida y es, junto con la gripe, una de las causas más frecuentes de hospitalización por infecciones respiratorias^{29,30}. Los primeros intentos para desarrollar una vacuna eficaz frente al VRS en la década de los sesenta fueron un fracaso, al ser mayor la frecuencia y la gravedad de los cuadros respiratorios en los vacunados que en los controles³¹, situación que retrasó durante 20 años nuevos intentos para el desarrollo de una vacuna posible y

aceptable para el VRS³². Los desarrollos actuales se dirigen a realizar ensayos clínicos con las vacunas candidatas de subunidades a base de proteínas estructurales del VRS, de fusión (F) o de anclaje (G), situadas en la superficie del virus³³.

Las observaciones que apoyan la posibilidad de una vacuna frente al VRS han sido: *a*) la constatación de que el riesgo de hospitalización por cuadros respiratorios asociados a VRS es hasta tres veces menor en individuos que de forma natural poseen mayores valores de anticuerpos frente al VRS ($\geq 6,0 \log_2$), aunque no se ha podido constatar esta asociación con un nivel concreto de anticuerpos frente a la proteína de fusión purificada (PFP-2)³⁴; *b*) que es posible evitar la enfermedad mediante la administración a individuos de grupos de riesgo de anticuerpos monoclonales, y *c*) que la lactancia materna se comporta como un factor de protección.

Estas observaciones han desembocado en la realización de un ensayo clínico de fase I en el que se incluyó a 35 mujeres en el tercer trimestre de gestación. Las mujeres fueron asignadas al azar, en una proporción de 4:3, a vacuna experimental de PFP-2 de VRS adyuvada con hidróxido de aluminio o a un placebo de suero fisiológico³⁵. No se observaron reacciones generales, fiebre o efectos adversos graves, aunque la frecuencia de dolor local moderado fue del 65% en las vacunadas frente al 13% en las no vacunadas. Durante la temporada siguiente no se observó una mayor frecuencia de infecciones respiratorias en los lactantes de las madres vacunadas, y se detectaron 2 infecciones por VRS en hijos de vacunadas frente a 4 en el grupo control. En el 95% de las mujeres vacunadas se observó un aumento en los títulos de IgG frente a PFP-2 frente al 6% observado en los controles. Todas las madres vacunadas alcanzaron títulos de IgG superiores a $6,0 \log_2$. También se observaron concentraciones más elevadas de IgG y de IgA en la leche materna. Se observó la transferencia de anticuerpos de la madre al feto, siendo los títulos de anticuerpos mayores a los 2 y 6 meses de edad en los nacidos de madres vacunadas. Sin embargo, los títulos de anticuerpos neutralizantes (capacidad funcional para inhibir el virus en condiciones de laboratorio y estándar de referencia de la calidad del resultado inmunológico obtenido) fueron similares entre los grupos que recibieron la vacuna o el placebo.

Teniendo en cuenta que la propia infección natural no confiere una inmunidad duradera, que las reinfecciones son muy frecuentes³³, que la respuesta inmunitaria frente al VRS es muy compleja y que una vacuna debería conferir una protección de mayor calidad que la obtenida con la infección natural³³, y de acuerdo con los resultados descritos, es posible augurar que no se dispondrá de una vacuna que cumpla los requisitos necesarios antes de 10-15 años. De hecho, hoy día no es posible considerar que exista información suficiente sobre la eficacia de las vacunas de subunidades frente al VRS³⁶.

Streptococo del grupo B

La sepsis por estreptococo del grupo B y por *E. coli* es la causa más frecuente de muerte infecciosa en las primeras 72 h de vida. La enfermedad neonatal por estreptococo del grupo B ha pasado de una incidencia de 5 por 1.000 nacidos vivos en la década de los años setenta a incidencias que oscilan entre 0,5 y 1,5 por 1.000 nacidos vivos, a lo que ha contribuido la profilaxis antibiótica (con penicilina o ampicilina) durante el parto³⁷.

No existe acuerdo sobre cuál es la mejor estrategia para disminuir la incidencia de enfermedad neonatal por estreptococo del grupo B: si la toma de una muestra vaginal y rectal entre las semanas 35-37 y la profilaxis antibiótica a todas las mujeres colonizadas o la estrategia de riesgo, en la que la profilaxis antibiótica es ofrecida sólo a las mujeres que presentan factores de riesgo de enfermedad neonatal por estreptococo del grupo B³⁸. Las razones son obvias: la aplicación estricta de la estrategia de riesgo significa administrar antibióticos como profilaxis en el 16% de los partos³⁸ y la estrategia de cribado a un 18% de mujeres más (el 34% de los partos debería ser sometido a profilaxis antibiótica). Esta actuación no carece de consecuencias. Por una parte, mientras se reduce la enfermedad invasora por estreptococo del grupo B, aumenta la producida por *E. coli*, manteniéndose constante la incidencia de sepsis bacterianas en el período perinatal precoz; por otra, el 81% de las cepas *E. coli* son resistentes^{39,40}; por último, esta estrategia no afecta a la enfermedad por estreptococo B neonatal tardía.

Frente a la profilaxis antibiótica y sus consecuencias, una opción más ventajosa sería la de conferir inmunidad activa a la madre y pasiva al RN mediante la vacunación materna⁴¹.

La mayoría de los cuadros de enfermedad invasora por estreptococo del grupo B están causados por 5 serotipos definidos por los polisacáridos capsulares: Ia, Ib, II, III y V. Aunque la presencia de anticuerpos específicos frente a estos serotipos no es frecuente en las mujeres no vacunadas, su presencia se ha asociado a un menor riesgo de enfermedad⁴². En varios ensayos de fase I realizados en mujeres no embarazadas con vacunas monovalentes de polisacáridos conjugados con toxoide tetánico se ha observado que estas vacunas son seguras e inmunógenas^{41,43,44}, lo que allana el camino para la obtención de una vacuna pentavalente segura y eficaz. Las dificultades anticipadas de la administración de esta vacuna a las mujeres embarazadas indican, como estrategia alternativa, la vacunación de mujeres adolescentes o en edad fértil^{45,46}.

Los resultados de un ensayo clínico reciente⁴⁷, realizado en mujeres embarazadas vacunadas en el tercer trimestre (30 a 32 semanas de gestación) con la vacuna de polisacárido capsular conjugado con toxoide tetánico de estreptococo B serotipo III, demuestran una buena respuesta materna, una transferencia y duración adecuadas de los valores de anticuerpos específicos que a los 2 meses de vida del lactante

demuestran capacidad funcional, al promover la opsonofagocitosis específica de estreptococos B serotipo III, lo que apunta a que la inmunización materna podría evitar la enfermedad por estreptococo del grupo B en la madre, en la etapa neonatal y en los 2-3 primeros meses de vida. La previsible disponibilidad de estas vacunas es uno de los desarrollos más prometedores, junto con el uso de la vacuna antitetánica y de la gripe en la embarazada.

Tos ferina

Es muy posible que la vacuna de la tos ferina acelular se una al grupo de vacunas expresamente indicadas en el embarazo⁴⁸, ya que la infección por *B. pertussis* está experimentando un aumento en los primeros meses de vida, cuando aún no se ha completado la serie primaria de vacunaciones que se administra a los 2, 4 y 6 meses de edad⁴⁹⁻⁵¹. Esto se debe al éxito de las campañas de vacunación, que han originado que los valores de anticuerpos en las madres sean bajos, al no verse expuestas al estímulo de la memoria inmunitaria que suponía una mayor circulación de *B. pertussis* en la comunidad, y al comportamiento natural de la propia infección y la vacunación, que estimula una respuesta inmunitaria protectora de corta duración que empieza a disminuir a los 3 años de la recepción de la última dosis⁵²⁻⁵⁴.

Por otra parte, la infección por *B. pertussis* es especialmente grave en los lactantes de menos de 6 meses de edad y obliga al ingreso hospitalario en el 63% de los casos; cursa con neumonía en el 12%, con convulsiones en el 1%, con encefalopatía en el 2% y origina la muerte en el 8% de los casos⁴⁹. Son varios los estudios que señalan a los adultos como transmisores de la enfermedad a la población infantil^{55,56} y, en situaciones concretas, se ha identificado a las madres como la fuente de contagio para los lactantes⁵⁷.

A pesar de que no existen marcadores inmunológicos claramente estandarizados de protección frente a la tos ferina, los valores de anticuerpos frente a toxina de *B. pertussis* y a la hemaglutinina filamentosa se consideran como indicadores de inmunidad frente a la enfermedad^{58,59}. Se ha demostrado la transferencia de ambos anticuerpos de la madre al feto, y los valores de anticuerpos frente a toxina de *B. pertussis* son tres veces mayores en el RN que en la madre, lo que sugiere la existencia de un transporte activo a través de la placenta; la vida media de estos anticuerpos en el lactante es de aproximadamente 6 semanas⁶⁰.

La información disponible apunta a la seguridad e inmunogenicidad de las vacunas acelulares de *B. pertussis* en adolescentes y adultos jóvenes^{61,62}, pero la inmunización de la mujer joven en edad fértil no sería una estrategia adecuada por la corta duración de la inmunidad conferida por estas vacunas⁶¹ y debería ser la inmunización materna, mediante la administración de la vacuna dTpa durante el embarazo, o de ambos miembros de la pareja en el posparto, la estrategia de elección para evitar el papel transmisor de los progenitores. En la actualidad no existen en la biblio-

grafía estudios en curso con la vacuna acelular en la embarazada, aunque, dadas sus características, su administración en el tercer trimestre del embarazo debería ser segura. Quedaría por resolver la cuestión de si la transferencia de anticuerpos maternos ofrece una protección adecuada al RN^{48,63}.

Problemas a resolver

Los principales problemas a resolver para abordar la vacunación de la embarazada se derivan de las precauciones especiales en los ensayos clínicos en la embarazada debidas a la vulnerabilidad del desarrollo del feto y la susceptibilidad social ante cualquier anomalía en el producto de la gestación y, por otra parte, por la ausencia de conocimientos suficientes sobre los mecanismos subyacentes a la relación inmunológica maternofetal.

Interferencia inmunológica

Se ha descrito bien la interferencia de los anticuerpos maternos (AcMat) en la respuesta del lactante a las vacunas del sarampión, polio, varicela, gripe, rotavirus, tétanos, difteria, tos ferina, Hib y hepatitis A; de hecho, frente a cualquier vacuna administrada en presencia de títulos significativos de AcMat⁶³. Cabe decir que, en el caso de la tos ferina, la respuesta del lactante no se encuentra afectada cuando la vacuna administrada es de tos ferina acelular⁶⁰. Se ha observado que los AcMat no inhiben las respuestas mediadas por los linfocitos T y la estimulación (*priming*) del sistema inmunitario en el lactante⁶⁴, que estos mismos complejos AcMat antígeno son procesados por las células presentadoras de antígenos (APC), lo que explicaría la no inhibición de los linfocitos T y la estimulación del sistema inmunitario, pero que los AcMat⁶⁵, al combinarse con el antígeno, podrían enmascarar los fragmentos antigénicos (epítomos) destinados a unirse a los receptores de los linfocitos B, lo que explicaría la interferencia por la inhibición o no respuesta de éstos^{13,66}. Aunque todos estos mecanismos son posibles y explican las observaciones sobre la interferencia de los AcMat en la vacunación del lactante, las cuestiones a resolver para articular una estrategia de vacunación materna e infantil coherente son todavía importantes⁶³; por ejemplo, ¿es una regla general la ausencia de inhibición de los linfocitos T CD4⁺?; ¿cómo afectarían los AcMat al equilibrio Th1/Th2 y la evolución a respuestas inmunitarias celulares frente a las respuestas humorales del período fetal y perinatal?; ¿se conserva la respuesta citotóxica (CD8⁺) de la misma forma que la respuesta de memoria inmunitaria estimulada por los linfocitos T CD4⁺?; ¿será menor la interferencia de los AcMat si se utilizan vías alternativas (mucosas) para la administración de vacunas?^{63,67}.

Los AcMat no parecen afectar a la estimulación de los linfocitos T CD4⁺ en el lactante, ya que se ha observado que las series primarias repetidas de vacunación que se administran a los lactantes son suficientes para superar la inhi-

Puntos clave

Lo conocido sobre el tema

- La experiencia inmunológica de la madre adquirida mediante su contacto con la enfermedad natural es transmitida al feto y al recién nacido (RN).
- Los anticuerpos maternos, transferidos activamente por vía placentaria, y la lactancia protegen al lactante durante los primeros meses de vida.
- La inmunización materna frente al tétanos y a la gripe aporta importantes ventajas a la madre y al recién nacido.

Qué aporta este estudio

- La vacunación materna con vacuna de 23 polisacáridos capsulares de neumococo ha producido hasta el momento resultados modestos y en ocasiones contradictorios.
- La información disponible en la actualidad no es suficiente para afirmar que las vacunas frente al VRS de proteína de fusión purificada tipo 2 sean eficaces.
- La disponibilidad en un futuro cercano de la vacuna pentavalente frente a estreptococo del grupo B es uno de los desarrollos más prometedores.
- La inmunización materna frente a la tos ferina, o la de ambos miembros de la pareja en el posparto, son estrategias posibles para evitar el papel transmisor de los padres y proteger así al RN en las primeras semanas de vida.

bición de los linfocitos B mediada por los AcMat, aprovechando el lactante la protección materna y la mediada por vacunas. Al desaparecer los AcMat, los linfocitos T ya activados estimularían a los linfocitos B y se obtendrían respuestas de memoria inmunológica con una producción adecuada de anticuerpos⁶⁴. El resultado final es una respuesta similar a la obtenida en los lactantes vacunados en presencia de valores bajos de AcMat^{63,64}.

Si la concentración de AcMat relativa al antígeno vacunal y los valores de AcMat modulan la interferencia en la respuesta inmunitaria del lactante, es posible inferir algunas aplicaciones prácticas, por ejemplo, que la llegada de nuevas cohortes de mujeres inmunizadas frente a la hepatitis B en la adolescencia, con valores de anticuerpos elevados, puede ir a favor del uso, en la inmunización primaria del lactante, de las vacunas frente a la hepatitis B con mayor

contenido antigénico y, por tanto, más inmunógenas al alterar favorablemente la relación AcMat/antígeno vacunal⁶³; que la inmunización materna con vacunas que conlleven una desaparición de los AcMat antes de la finalización de la serie primaria en el lactante no debería interferir en la respuesta y la protección conferida; que la respuesta inmunitaria no depende exactamente de la vía de administración, ya que las vacunas administradas por vía mucosa también serán susceptibles a los valores de AcMat, reflejando el enmascaramiento de la estimulación de los linfocitos B, mientras que se mantendrá la capacitación de estos complejos AcMat antígeno por las APC y la estimulación de los linfocitos T.

Conclusiones

La inmunización materna para proteger a la madre y al recién nacido ha sido un éxito en el caso del tétanos neonatal, y la vacunación de la gripe puede aportar ventajas a la madre y al recién nacido, ambos con mayor riesgo de complicaciones tras la infección gripal.

Uno de los desarrollos más notables de las décadas futuras puede consistir en la disponibilidad de la vacuna pentavalente frente al estreptococo del grupo B; sin embargo, los estudios se encuentran hoy día en una fase muy inicial.

Es preciso dirimir una estrategia adecuada para prevenir los casos de tos ferina en el lactante producidos por la susceptibilidad y el papel de reservorio del adulto joven. En la actualidad, la estrategia más simple sería la inmunización de los padres en el posparto inmediato, idealmente con una vacuna monovalente de tos ferina acelular y, en su defecto, con la formulación dTpa.

La inmunización materna deberá contar, antes de desarrollarse plenamente, con una buena base de conocimientos de la integración inmunológica entre la madre y su hijo, tanto placentaria como la derivada de la lactancia materna, y de datos firmes sobre la seguridad de la vacunación en la embarazada y para el feto, con objeto de superar las dudas de investigadores y parejas que deberían intervenir en los ensayos clínicos para su desarrollo^{68,69}. También deberán definirse con claridad los marcos éticos y normativos de la investigación en este período de la vida⁷⁰.

Bibliografía

1. Zinkernagel RM. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001;345:1331-5.
2. Crowe JE Jr. Influence of maternal antibodies on neonatal immunization against respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 2001;33:1720-27.
3. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996;36:248-55.
4. Pisacane A, Graziano L, Zona G, Granata G, Dolezalova H, Cafiero M, et al. Breast feeding and acute lower respiratory infection. *Acta Paediatr* 1994;83:714-8.

5. Wright AL, Bauer M, Naylor A, Sutcliffe E, Clark L. Increasing breastfeeding rates to reduce infant illness at the community level. *Pediatrics* 1998;101:837-44.
6. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine* 2003;21:3382-8.
7. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, Masor ML, Cordle CT, Schaller JP, et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics* 1998;101:242-9.
8. Englund J, Glezen WP, Piedra PA. Maternal immunization against viral disease. *Vaccine* 1998;16:1456-63.
9. Mulholland K. Maternal immunization for the prevention of bacterial infection in young infants. *Vaccine* 1998;16:1464-7.
10. Rahman M, Chen LC, Chakraborty J, Yunus M, Faruque AS, Chowdhury AI. Use of tetanus toxoid for the prevention of neonatal tetanus. 2. Immunization acceptance among pregnant women in rural Bangladesh. *Bull World Health Organ* 1982;60:269-77.
11. Puck JM, Glezen WP, Frank AL, Six HR. Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. *J Infect Dis* 1980;142:844-9.
12. Englund JA, Glezen WP. Maternal immunization with *Haemophilus influenzae* type b vaccines in different populations. *Vaccine* 2003;21:3455-9.
13. Nohynek H, Gustafsson L, Capeding MR, Kayhty H, Olander RM, Pascual L, et al. Effect of transplacentally acquired tetanus antibodies on the antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate and tetanus toxoid vaccines in Filipino infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:25-30.
14. Panpitpat C, Thisyakorn U, Chotpitayasunondh T, Furer E, Que JU, Hasler T, et al. Elevated levels of maternal anti-tetanus toxin antibodies do not suppress the immune response to a *Haemophilus influenzae* type b polyribosylphosphate-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Bull World Health Organ* 2000;78: 364-71.
15. Englund JA, Glezen WP, Turner C, Harvey J, Thompson C, Siber GR. Transplacental antibody transfer following maternal immunization with polysaccharide and conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Infect Dis* 1995;171:99-105.
16. Englund JA, Glezen WP, Thompson C, Anwaruddin R, Turner CS, Siber GR. *Haemophilus influenzae* type b-specific antibody in infants after maternal immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1122-30.
17. Mulholland K, Suara RO, Siber G, Robertson D, Jaffar S, N'Jie J, et al. Maternal immunization with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine in The Gambia. *JAMA* 1996;275:1182-8.
18. Sleeman K, Knox K, George R, Miller E, Waight P, Griffiths D, et al. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: vaccination implications. *J Infect Dis* 2001;183:239-46.
19. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
20. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003;361:2189-95.
21. Peltola H, Schmitt J, Booy R. Pneumococcal conjugate vaccine for acute otitis media: yes or no? *Lancet* 2003;361:2170-1.
22. Riley ID, Douglas RM. An epidemiologic approach to pneumococcal disease. *Rev Infect Dis* 1981;3:233-45.
23. Finn A, Zhang Q, Seymour L, Fasching C, Pettitt E, Janoff EN. Induction of functional secretory IgA responses in breast milk, by pneumococcal capsular polysaccharides. *J Infect Dis* 2002;186:1422-9.
24. Lehmann D, Pomat WS, Riley ID, Alpers MP. Studies of maternal immunisation with pneumococcal polysaccharide vaccine in Papua New Guinea. *Vaccine* 2003;21:3446-50.
25. Quiambao BP, Nohynek H, Kayhty H, Ollgren J, Gozum L, Gepanayao CP, et al. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the Philippines. *Vaccine* 2003;21: 3451-4.
26. 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;20:826-37.
27. Santosham M, Englund JA, McInnes P, Croll J, Thompson CM, Croll L, et al. Safety and antibody persistence following *Haemophilus influenzae* type b conjugate or pneumococcal polysaccharide vaccines given before pregnancy in women of childbearing age and their infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:931-40.
28. Munoz FM, Englund JA. Vaccines in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:253-71.
29. Shay DK, Holman RC, Rosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis* 2001;183:16-22.
30. Puig-Barberà J. En los sujetos diagnosticados de enfermedad parecida a gripe existe la posibilidad de confusión entre casos debidos al virus de la gripe y los debidos a virus respiratorio sincitial. semFYC [consultado el 19/6/2003]. Disponible en <http://www.cap-semfyc.com/sesbib/sb0986/sb0986.htm>
31. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:405-21.
32. Englund JA. Passive protection against respiratory syncytial virus disease in infants: the role of maternal antibody. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:449-3.
33. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28.
34. Piedra PA, Jewell AM, Cron SG, Atmar RL, Paul GW. Correlates of immunity to respiratory syncytial virus (RSV) associated-hospitalization: establishment of minimum protective threshold levels of serum neutralizing antibodies. *Vaccine* 2003;21:3479-82.
35. Munoz FM, Piedra PA, Glezen WP. Safety and immunogenicity of respiratory syncytial virus purified fusion protein-2 vaccine in pregnant women. *Vaccine* 2003;21:3465-7.
36. Simoes EA, Tan DH, Ohlsson A, Sales V, Wang EE. Respiratory syncytial virus vaccine: a systematic overview with emphasis on respiratory syncytial virus subunit vaccines. *Vaccine* 2001;20:954-60.
37. Puig-Barberà J. La detección poblacional de las madres portadoras de estreptococo del grupo B se asocia a una menor incidencia de enfermedad neonatal. semFYC [consultado 2/8/2003]. Disponible en: <http://www.cap-semfyc.com/sesbib/sb1295/sb1295.htm>
38. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ* 2002; 325:308.
39. Andreu A, Ortega E, Planes AM, Salcedo S. Evolución de la sepsis perinatal por *Escherichia coli* en la era de la profilaxis del estreptococo del grupo B. *Med Clin (Barc)* 2001;117:521-4.
40. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347:240-7.
41. Baker CJ, Paoletti LC, Wessels MR, Guttormsen HK, Rench MA, Hickman ME, et al. Safety and immunogenicity of capsu-

- lar polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis* 1999;179:142-50.
42. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976;294:753-6.
 43. Baker CJ, Paoletti LC, Rench MA, Guttormsen HK, 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;182:1129-38.
 44. 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;98:2308-14.
 45. Schuchat A, Wenger JD. Epidemiology of group B streptococcal disease. Risk factors, prevention strategies, and vaccine development. *Epidemiol Rev* 1994;16:374-402.
 46. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-22.
 47. Baker CJ, Rench MA, McInnes P. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine* 2003;21:3468-72.
 48. Edwards KM. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 2003;21:3483-6.
 49. Pertussis: United States, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:73-6.
 50. Halperin SA, Wang EE, Law B, Mills E, Morris R, Dery P, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program -Active (IMPACT). *Clin Infect Dis* 1999;28:1238-43.
 51. Smith C, Vyas H. Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. *Eur J Pediatr* 2000;159:898-900.
 52. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:612-4.
 53. Zepp F, Knuf M, Habermehl P, Schmitt JH, Rebsch C, Schmidtke P, et al. Pertussis-specific cell-mediated immunity in infants after vaccination with a tricomponent acellular pertussis vaccine. *Infect Immun* 1996;64:4078-84.
 54. Ausiello CM, Lande R, Urbani F, La Sala A, Stefanelli P, Salmasso S, et al. Cell-mediated immune responses in four-year-old children after primary immunization with acellular pertussis vaccines. *Infect Immun* 1999;67:4064-71.
 55. Nelson JD. The changing epidemiology of pertussis in young infants. The role of adults as reservoirs of infection. *Am J Dis Child* 1978;132:371-3.
 56. Long SS, Welton CJ, Clark JL. Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. *J Infect Dis* 1990;161:480-6.
 57. Rosenthal S, Strebel P, Cassiday P, Sanden G, Brusuelas K, Wharton M. Pertussis infection among adults during the 1993 outbreak in Chicago. *J Infect Dis* 1995;171:1650-2.
 58. Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illnesses. *Vaccine* 1998;16:1901-6.
 59. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998;16:1907-16.
 60. 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;161:487-92.
 61. Keitel WA, Muenz LR, Decker MD, Englund JA, Mink CM, Blumberg DA, et al. A randomized clinical trial of acellular pertussis vaccines in healthy adults: dose-response comparisons of 5 vaccines and implications for booster immunization. *J Infect Dis* 1999;180: 397-403.
 62. Ward J. NIH adult acellular pertussis efficacy trial (APERT). Proceedings of the Presentation at the Seventh International Symposium on Pertussis: genome, pathogenesis, and immunity. Hixton, Cambridgeshire, 18-22 Sep 2002.
 63. Siegrist CA. Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine* 2003;21:3406-12.
 64. Dagan R, Amir J, Mijalovsky A, Kalmanovitch I, Bar-Yochai A, Thoelen S, et al. Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1045-52.
 65. Gans H, DeHovitz R, Forghani B, Beeler J, Maldonado Y, Arvin AM. Measles and mumps vaccination as a model to investigate the developing immune system: passive and active immunity during the first year of life. *Vaccine* 2003;21:3398-405.
 66. Kurikka S, Olander RM, Eskola J, Kayhty H. Passively acquired anti-tetanus and anti-*Haemophilus* antibodies and the response to *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:530-5.
 67. Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001;19:3331-46.
 68. Daly KA, Toth JA, Giebink GS. Pneumococcal conjugate vaccines as maternal and infant immunogens: challenges of maternal recruitment. *Vaccine* 2003;21:3473-8.
 69. Brent RL. Immunization of pregnant women: reproductive, medical and societal risks. *Vaccine* 2003;21:3413-21.
 70. Gruber MF. Maternal immunization: US FDA regulatory considerations. *Vaccine* 2003;21:3487-91.
 71. Glezen WP, Englund JA, Siber GR, Six HR, Turner C, Shriver D, et al. Maternal immunization with the capsular polysaccharide vaccine for *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1992;165(Suppl 1):S134-6.