



Inmunización materna

Diana Carolina Cáceres
MD, MSc
Gerente Médico de Vacunas
GlaxoSmithKline

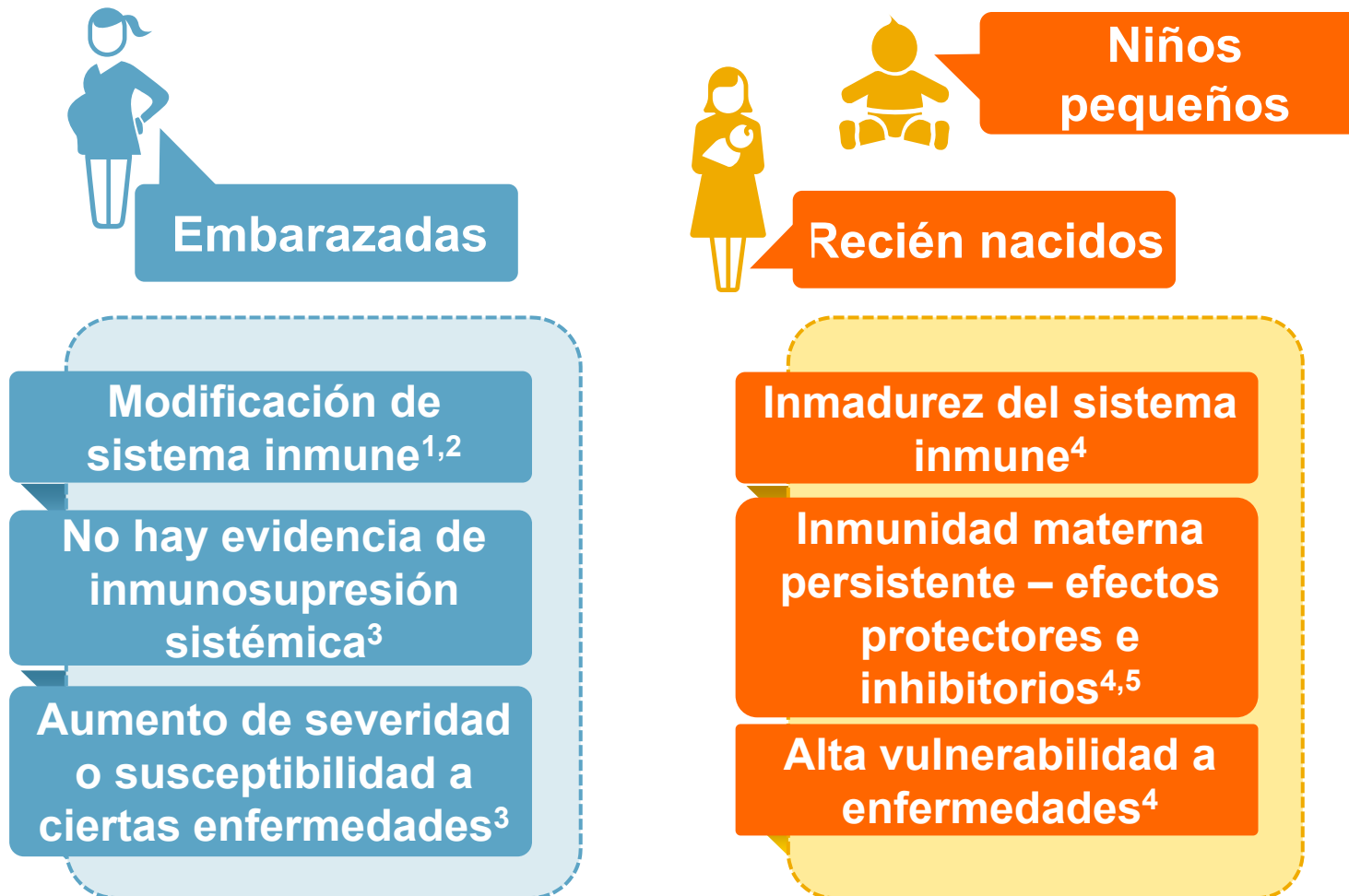
Conflicto de Intereses

Actualmente me desempeño como Gerente de Asuntos Médicos de Vacunas de GlaxoSmithKline



Visión general de inmunización materna

El embarazo y la infancia temprana son períodos inmunológicos únicos, con **vulnerabilidad** aumentada a las infecciones



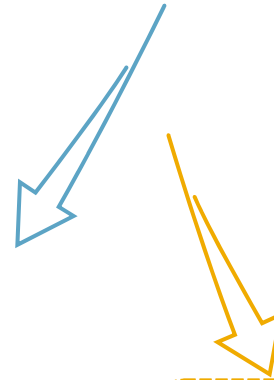
1. Robinson DP & Klein SL. *Horm Behav* 2012;62:263–271; 2. Song D & Shi Y. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:3171–3180;
3. Kourtis AP et al. *N Engl J Med* 2014;370:2211–2218; 4. Demirjian A & Levy O. *Eur J Immunol* 2009;39:36–46;
5. Jones C & Heath P. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2118–2122

Inmunización materna – ¿cuáles son los objetivos?



Proteger tanto a
la madre como
la feto durante
el embarazo

1



Proteger al
recién nacido
en las
semanas
luego del
nacimiento

2

¿Qué es inmunización materna?



Vacunación para reforzar los anticuerpos maternos, buscando proporcionar **protección a la embarazada y al feto**, que persista hasta que el **bebé** pueda ser inmunizado

Infantes nacidos de madres con niveles bajos de anticuerpos (Ac) específicos para patógenos¹

Tendrán niveles bajos de Ac que pueden no ser suficientes para protegerlo contra enfermedades

Como los **Ac maternos disminuyen luego del nacimiento**, el infante es vulnerable hasta que las primeras vacunas sean recibidas y monte una respuesta de Ac más efectiva

Infantes nacidos de madres inmunizadas durante el embarazo¹

El infante recibe niveles altos de Ac maternos

Los Ac maternos disminuyen a una tasa fija, pero el período de tiempo en que los **niveles se encuentran a nivel protector o arriba de éste**, se aumenta, disminuyendo la ventana de vulnerabilidad antes de la vacunación

1. Jones C & Heath P. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2118–2122

Objetivo 1 – proteger a madre y feto durante embarazo



Algunas mujeres embarazadas experimentan vulnerabilidad a ciertas enfermedades prevenibles por vacunación.* La inmunización para aumentar anticuerpos puede reforzar dicha inmunidad

Infección	Susceptibilidad aumentada [†]	Severidad aumentada [†]
Influenza		✓
Hepatitis E		✓
Herpes simplex		✓
Malaria	✓	✓
Listeriosis	✓	
Sarampión [‡]		✓
Viruela [‡]		✓
VIH tipo 1[‡]	✓	
Varicela [‡]		✓
Coccidioidomicosis [‡]		✓

*Se piensa relacionada con cambios inmunitarios específicos al período de la gestación;

[†]Durante el embarazo como se experimenta por la madre; [‡]Evidencia limitada

Objetivo 2 – proteger al recién nacido durante las semanas luego de nacer, cuando son muy vulnerables



Immunización durante el embarazo proporciona niveles más altos de anticuerpos a los infantes hasta que ellos puedan ser adecuadamente vacunados¹

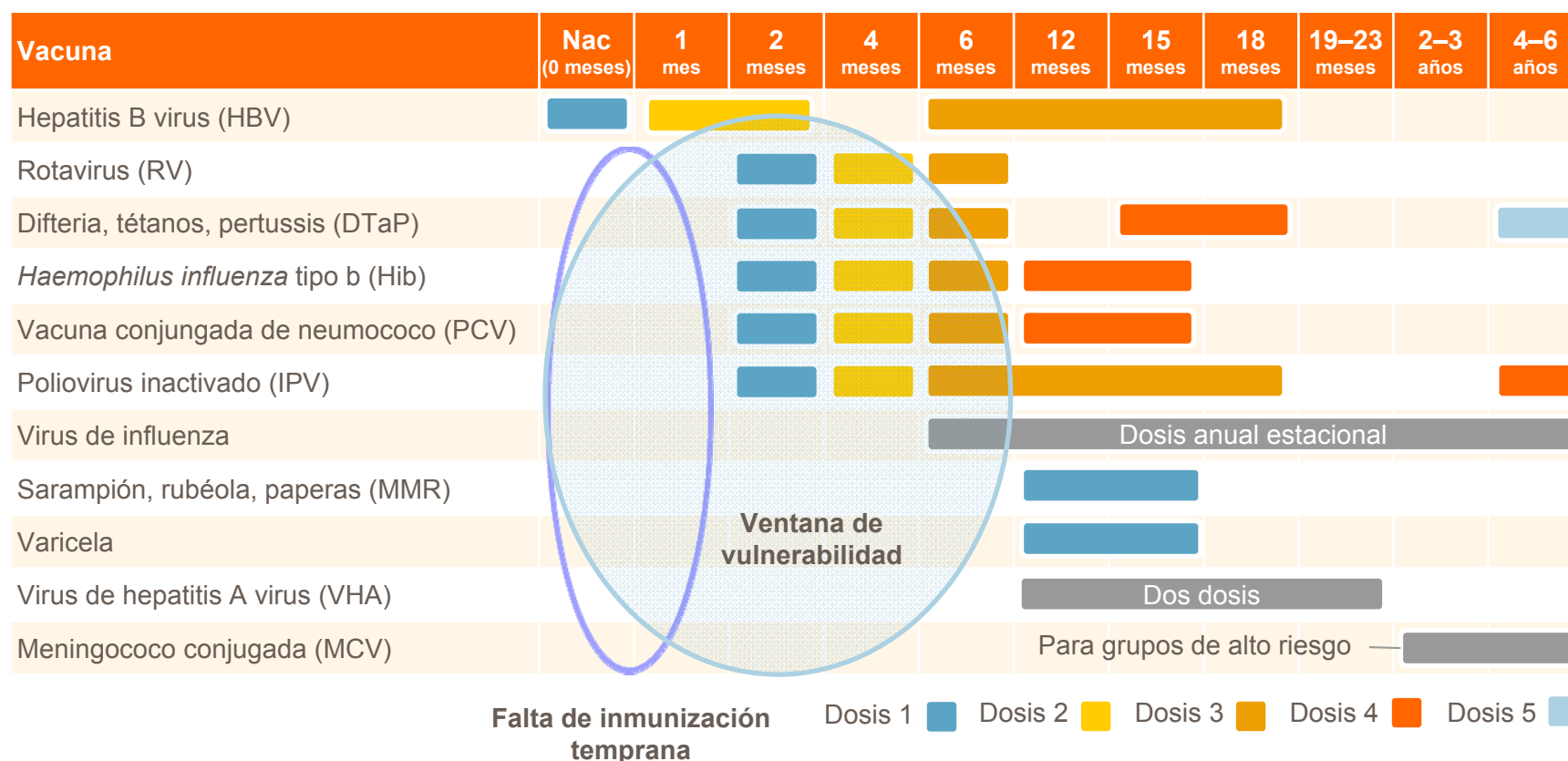


Figura tomada de: 1. Jones C & Heath P. Antenatal immunization. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2118–2122, con permiso de Taylor & Francis Ltd (<http://www.tandfonline.com>)

El impacto del embarazo en el sistema inmune

Muchas **preguntas** persisten acerca de la respuesta inmune a las infecciones durante el embarazo

Preguntas

¿Son las embarazadas más susceptibles a las amenazas infecciosas?

¿Son las infecciones más severas en el embarazo?

¿Se necesita inmunosupresión para asegurar la tolerancia del feto?



¿Cómo pueden abordarse estas preguntas?

Las interacciones complejas que ocurren en la unidad feto-placenta, necesitan ser consideradas, para entender mejor la respuesta inmune a la infección

El embarazo es una condición única en la que la mujer y el feto coexisten pacíficamente¹

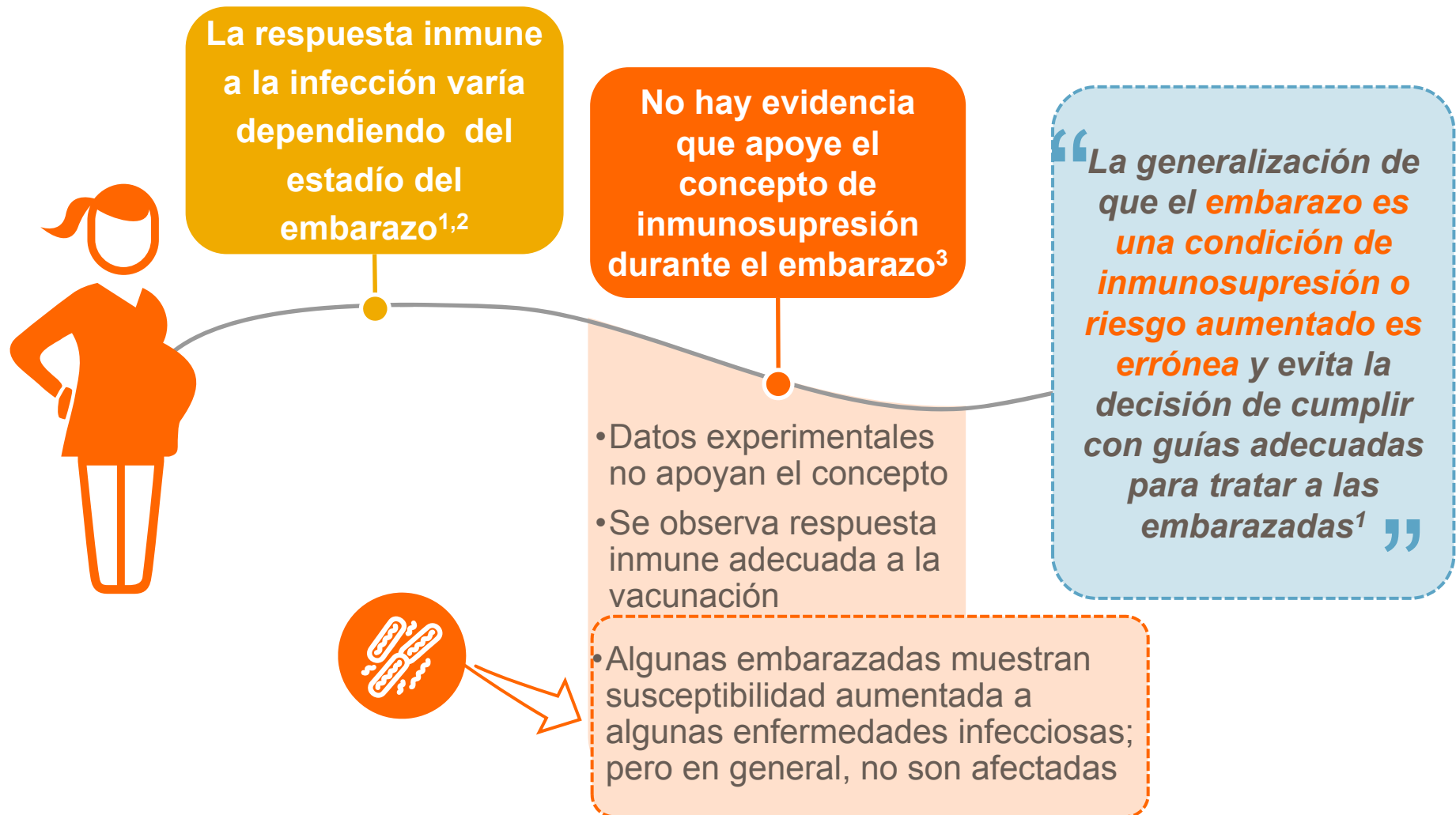


A pesar de compartir la mitad de los genes con la madre (**semi-alogénico**), el feto es reconocido como 'no propio'¹

El **sistema inmune** está diseñado para **reaccionar a cuerpos extraños**; de allí que, durante el embarazo, una variedad de procesos tomen lugar para evitarlo¹

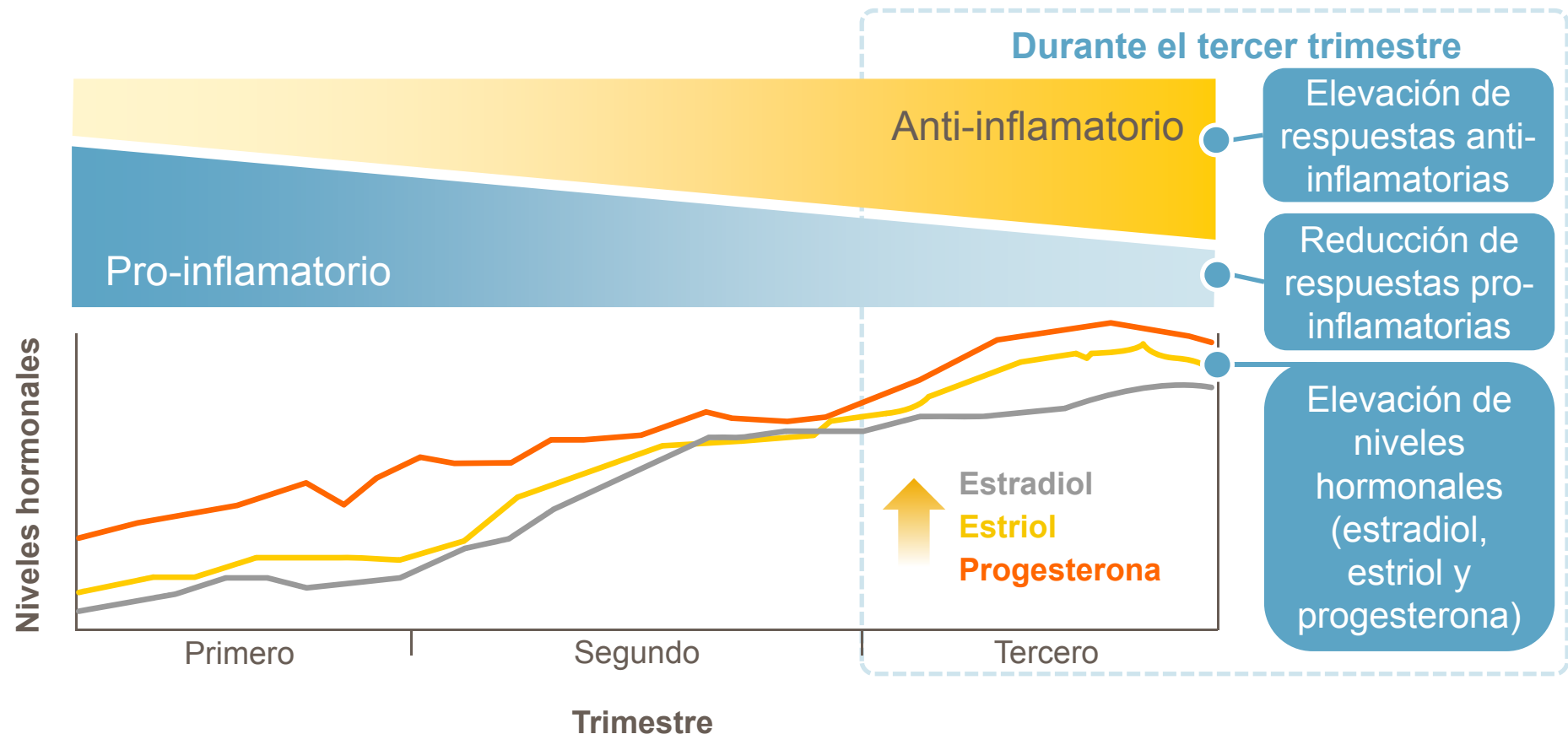
Estos incluyen **cambios en el sistema inmune** (impulsados por hormonas, citoquinas y células inmunes) y cambios estructurales como la remodelación del **endometrio**^{1,2}

El sistema inmune es **modulado pero no suprimido** durante el embarazo¹



1. Mor G & Cardenas I. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:425–433; 2. Robinson DP & Klein SL. *Horm Behav* 2012;62:263–271;
3. Kourtis AP *et al.* *N Engl J Med* 2014;370:2211–2218

Cambios en niveles hormonales llevan a cambio en el balance de las respuestas inflamatorias conforme el embarazo progresa^{1,2}



Los **diferentes estados de inflamación** durante el embarazo **pueden explicar la sensibilidad** a ciertas enfermedades infecciosas^{1,2}

1. Kourtis AP et al. *N Engl J Med* 2014;370:2211–2218; 2. Robinson DP & Klein SL. *Horm Behav* 2012;62:263–271
Ilustración adaptada de Robinson DP & Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav* 2012;62:263–271, con permiso de Elsevier

Severidad de enfermedades durante embarazo e infancia temprana

Las **enfermedades inmuno-prevenibles** son responsables de una morbi-mortalidad significativa materna, neonatal e infantil^{1,2}



1. Swamy GK & Beigi RH. *Vaccine* 2015;33:6436–6440; 2. Kourtis AP *et al. N Engl J Med* 2014;370:2211–2218

La mortalidad en recién nacidos contribuye en gran proporción a las muertes en niños <5 años de edad



De 7.6 millones de muertes en menores de 5 años en 2010 en el mundo, 3.1 millones ocurrieron en recién nacidos

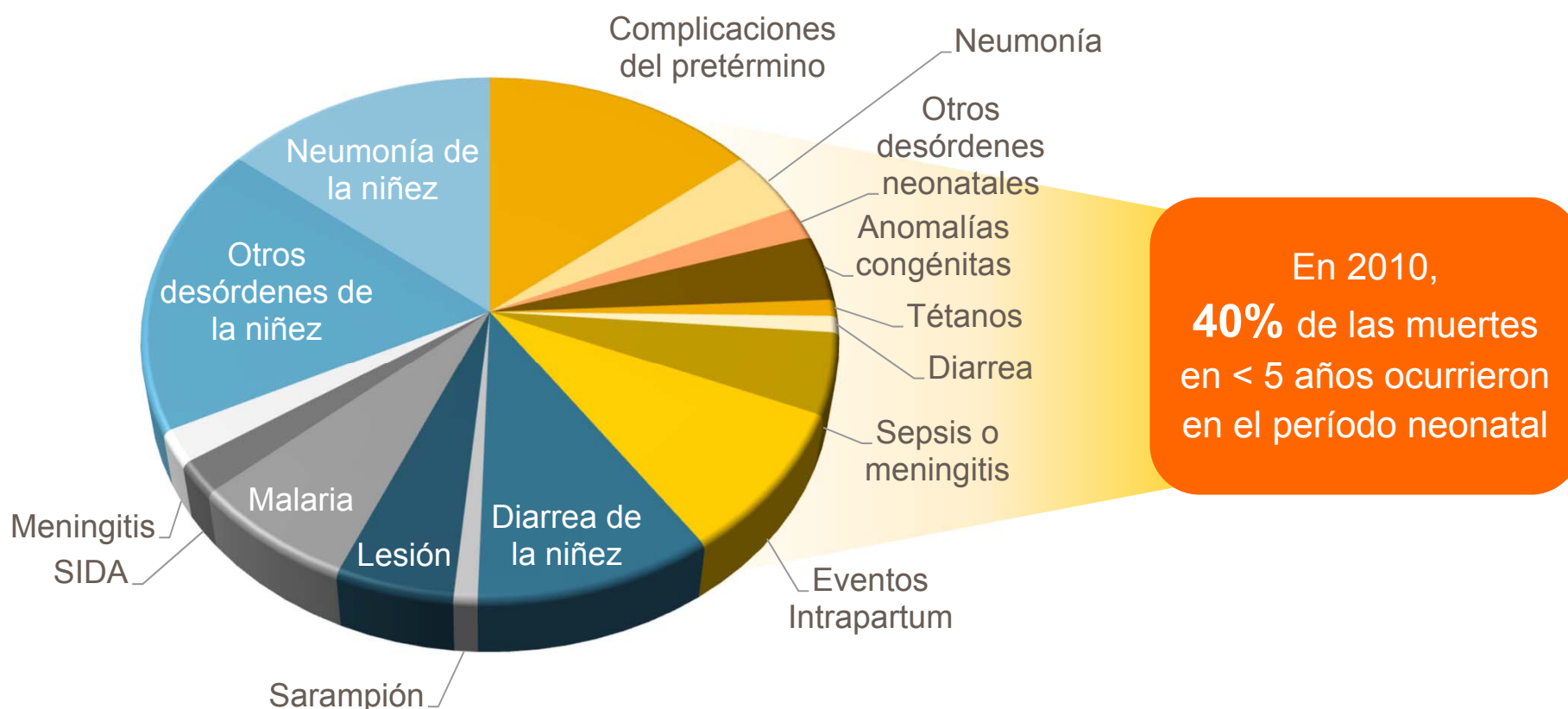
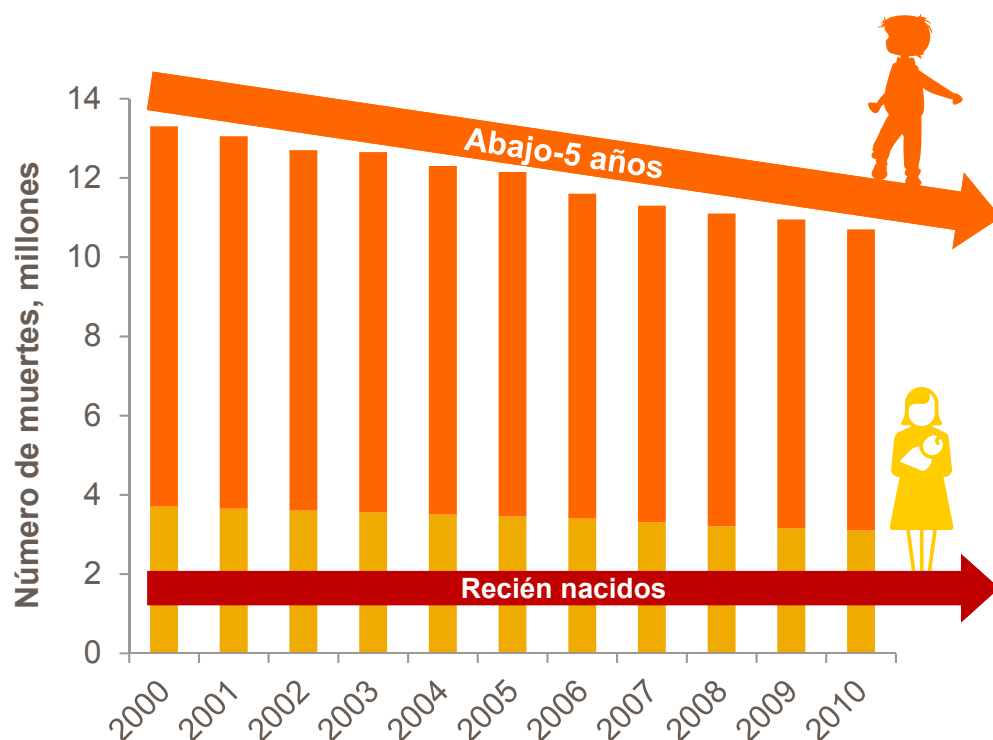


Figura adaptada de *The Lancet*, 379, Liu L *et al.*, Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000, 2151–2161, Copyright 2012, con permiso de Elsevier

Ha habido avances mínimos para reducir la mortalidad en recién nacidos



Globalmente, la mortalidad en neonatos contribuye sensiblemente a las muertes en < 5 años de edad; la reducción en la última década en la mortalidad de recién nacidos es mínima^{1,2}



- Progreso significativo fue hecho en la reducción de mortalidad en <5 años entre 2000 y 2010, pero la mortalidad neonatal permaneció estable¹

- Globalmente en 2010, **40%** de las muertes en < 5 años ocurrieron en recién nacidos^{1,2}

- La vacunación puede salvar vidas de menores de 5 años, pero los recién nacidos permanecen vulnerables^{*2}

*Factores de riesgo en neonatos incluyen bajo peso al nacer, malnutrición, condiciones de hacinamiento, no alimentación al pecho, agua y comida no seguras y pobres prácticas de higiene²

1. Liu L *et al.* *Lancet* 2012;379:2151–2161;

2. WHO. 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/en/> (accesado Febrero 2016)

Enfermedades inmuno-prevenibles pueden causar enfermedad severa en la embarazada, el feto o el infante



Las infecciones asociadas con enfermedad severa durante el embarazo incluyen influenza B. Los neonatos se encuentran en alto riesgo de enfermedad severa cuando se infectan con pertussis, tétanos, difteria y hepatitis B^{1,2}

	Riesgo de enfermedad severa ^{1,2}	
	En embarazada/fetos	En neonatos/infantes
Influenza	↑ Alto	↑ Alto
Pertussis	↓ Bajo	↑ Alto
Tétanos/difteria	↓ Bajo	↑ Alto
Hepatitis B	↓ Bajo	↑ Alto



La infección materna por **influenza** aumenta el riesgo de complicaciones y hospitalización en la embarazada



1. Neuzil KM et al. *Am J Epidemiol* 1998;148:1094–1102; 2. Rasmussen SA et al. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:S3–S8;
3. Swamy GK & Beigi RH. *Vaccine* 2015;33:6436–6440

El efecto de **influenza pandémica** en la embarazada puede ser devastador

Pandemia de 1918

En un estudio, la **mortalidad** materna general fue **27%**, debido a la alta mortalidad entre los casos complicados por neumonía

1918

1957

Pandemia de 1957

50% de las muertes en mujeres en edad reproductiva, ocurrieron en embarazadas

Influenza pandémica H1N1 2009

Embarazadas tuvieron un riesgo aumentado de enfermedad severa comparado con la población de no embarazadas:

- **Mayor hospitalización**, número de admisiones a cuidados intensivos y **mortalidad**

2009

Los infantes son la población con mayor riesgo para enfermedad severa y muerte debidas a **pertussis**

Los recién nacidos enfrentan un riesgo particularmente alto, dado que **son muy pequeños para ser vacunados** rutinariamente^{1,2}

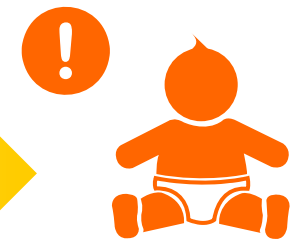
En contraste, la tosferina **rara vez causa complicaciones** severas y muerte **en personas vacunadas** y saludables³

Las **madres y** otros miembros de la **familia**, son la **fuentes** más común de **infección** para los infantes⁴

Bajo riesgo de enfermedad severa y muerte



Alto riesgo de enfermedad severa y muerte



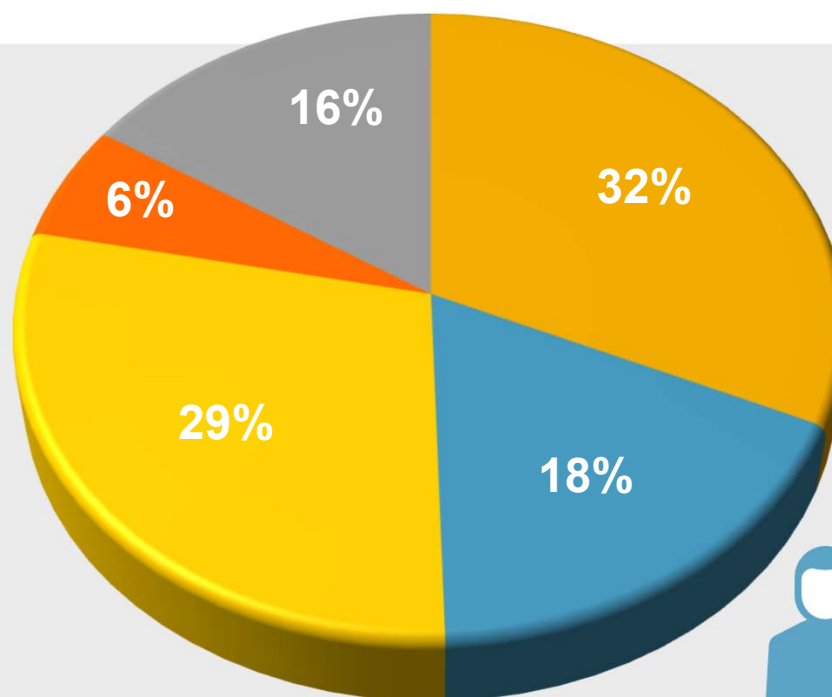
Transmisión de enfermedad de la mamá al bebé es común

1. Mattoo S et al. Clin Microbiol Rev 2005; 18:326–382; 2. Paddock CD et al. Clin Infect Dis 2008; 47:328–338;
3. Murphy TV et al. MMWR Recomm Rep 2008;57:1–51; 4. Wiley KE et al. Vaccine 2013; 31:618–625

La **fente más común de infección por pertussis** en infantes es la madre o algún otro miembro de la familia¹

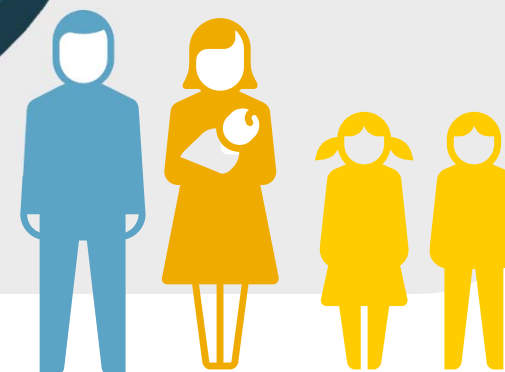
Fuente de los casos de pertussis en infantes (%)¹

■ Madre ■ Padre ■ Hermano ■ Abuelo ■ Otro



A pesar que los miembros de la familia son la fuente más común de infección, vacunar a este grupo para prevenir la infección en los infantes vulnerables (**estrategia “capullo”**), muestra efectividad limitada¹

Esto sugiere que las madres deben ser vacunadas durante el **embarazo** para proteger al infante¹



1. Wiley KE *et al.* *Vaccine* 2013;31:618–625

Los neonatos enfrentan el riesgo más alto de enfermedad severa y muerte debidas a **tétanos y difteria**¹

Tétanos

- Los infantes, especialmente los neonatos, tienen el riesgo mayor de complicaciones por tétanos¹
- **~49,000 neonatos fallecieron** de tétanos neonatal en 2013²
- Las complicaciones comunes incluyen compromiso respiratorio y disfunción autonómica³

Difteria

- La enfermedad severa y muerte son más comunes en infantes menores⁴
- Los pacientes mayores experimentan menos severidad⁴



La inmunización materna es importante para proteger al neonato de enfermedad severa y muerte, antes de que las vacunas puedan ser administradas

1. Thwaites CL *et al.* *Lancet* 2015;385:362–370;

2. WHO 2015. http://www.who.int/immunization/diseases/MNTE_initiative/en/. (accesado Febrero 2016);

3. WHO 2007. http://www.who.int/immunization/diseases/Maternal_and_neonatal_tetanus_Seminar.pdf (accesado Febrero 2016);

4. CDC 2015 – Diphtheria. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>

La infección por **hepatitis B** durante el embarazo, puede conducir a enfermedad severa, para la madre o los infantes



La infección antes o durante el embarazo puede conducir a riesgo alto de **infección crónica en los infantes**



La transmisión vertical puede ocurrir durante la fase virémica prolongada -que puede persistir por meses-, aunque **la mayor parte de casos se transmiten en el parto**



Las infecciones **crónicas** ocurren en <5% de los adultos con hepatitis B aguda, pero son más comunes en **infantes (90%) y niños pequeños (30%)**



La biología de la inmunización materna

La **transferencia placentaria de IgG** materna es afectada por varios factores

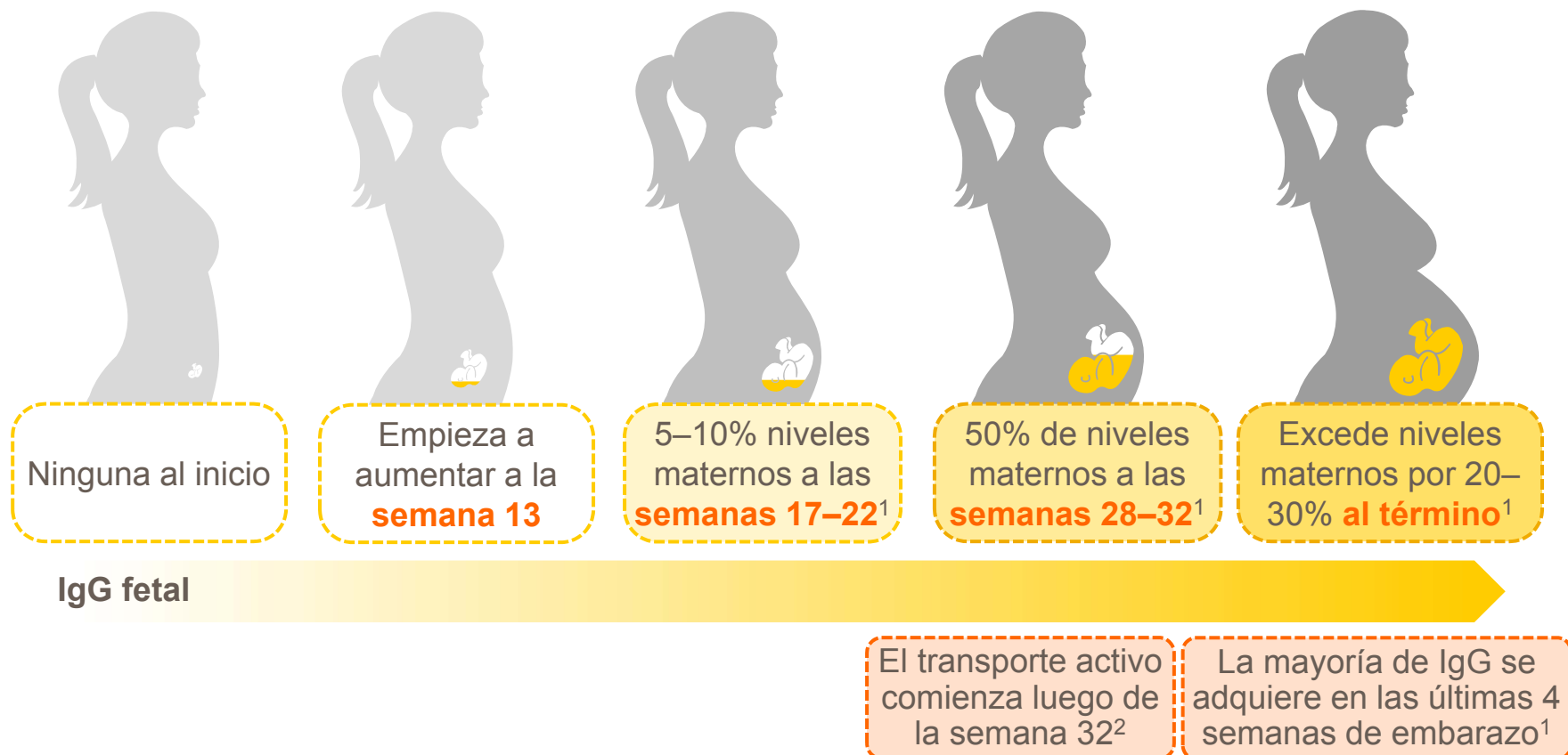


1. Lindsey B et al. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:248–253; 2. Palmeira P et al. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:985646

La **transferencia** placentaria de IgG **es generalmente lineal**, con la mayor cantidad transferida en el 3er. trimestre



La vacunación entre las semanas 28 y 32 puede optimizar la cantidad de IgG específica para una enfermedad presente al nacimiento²

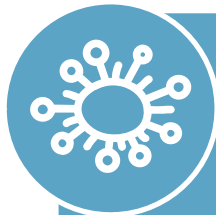


Transferencia placentaria eficiente de IgG ha sido mostrada con la vacunación contra varias enfermedades



Tétanos

Títulos significativamente más altos de Ac para toxoide tetánico, **del nacimiento a los 2 meses de edad**, en infantes de mujeres vacunadas durante el embarazo¹



Influenza

Una **mayor proporción** de neonatos de madres vacunadas tenían niveles **protectores de Ac**, comparados con neonatos de madres no vacunadas²



Pertussis

Niveles aumentados de Ac **del nacimiento a los 2 meses de edad**, en infantes de mujeres que recibieron 1 dosis de refuerzo para pertussis durante el embarazo¹



Experiencia clínica con inmunización materna



30

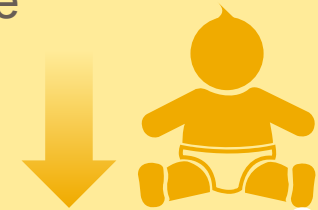
La inmunización materna para **influenza** puede prevenir enfermedad y hospitalización en **infantes**

Eficacia en estudios aleatorizados controlados

- La eficacia de la vacuna contra influenza fue **48.8%** en hijos de 1.062 **madres vacunadas**¹
- La vacunación materna **redujo influenza confirmada en 63%** y evitó aproximadamente 1/3 de afecciones respiratorias febriles **en los infantes** de 340 madres²

Efectividad en “mundo real”

- La **efectividad** vacunal fue **91.5% para hospitalización por influenza en <6 meses**, en hijos de madres vacunadas en el embarazo³
- Hijos de madres vacunadas tuvieron **45–48% menos probabilidad** de hospitalización que los hijos de mujeres no vacunadas⁴



1. Madhi SA et al. *N Engl J Med* 2014;371:918–931; 2. Zaman K et al. *N Engl J Med* 2008;359:1555–1564;
3. Benowitz I et al. *Clin Infect Dis* 2010;51:1355–1361; 4. Poehling KA et al *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:S141–S148

Datos de **seguridad** apoyan la recomendación de inmunización materna con **influenza**

Datos de estudio aleatorizado controlado¹

1062
embarazadas
recibieron la
vacuna

1054
recibieron
placebo

No diferencias significativas
en peso al nacer o en
frecuencia de abortos,
mortinatos o partos
prematureos

Datos observacionales

2003
embarazadas
recibieron la
vacuna²

No asociación con
hipertensión, eclampsia,
diabetes, enfermedad
tiroidea y anemia


41,183 infantes
expuestos a
vacuna durante la
vida fetal³

No evidencia de riesgo
aumentado de mortinatos,
muerte neonatal temprana
o mortalidad tardía



Una **revisión sistemática** tampoco mostró riesgo aumentado de consecuencias fetales adversas⁴

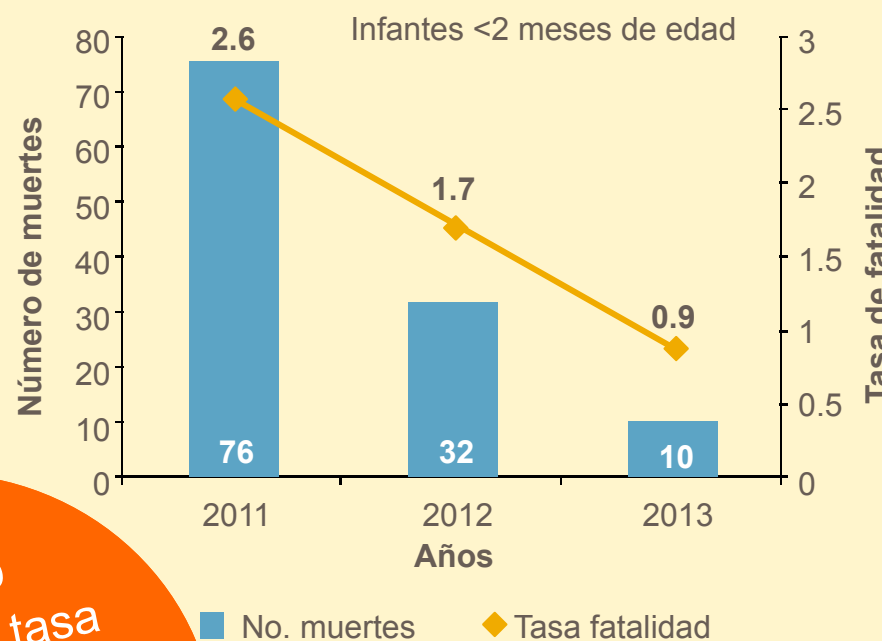
1. Madhi SA et al. *N Engl J Med* 2014;371:918–931; 2. Fabiani M et al. *Vaccine* 2015;33:2240–2247;
3. Ludvigsson JF et al. *BMJ* 2015;351:h5585; 4. McMillan M et al. *Vaccine* 2015 ;33:2108–2117.

La inmunización materna demostró disminución significativa en la mortalidad por **pertussis en Argentina**

1.258.723 dosis de vacunas Tdap fueron administradas desde que la inmunización materna rutinaria fue implementada en 2012

- La vacuna presentó un perfil de seguridad aceptable
- No se reportaron efectos adversos serios o muertes
- Ningún evento adverso reportado presentó complicaciones subsecuentes

83.7%
reducción en tasa
de fatalidad en
infantes
<2 meses de edad
(IC 95% 63.9,
92.6; $P<0.001$)



Tdap, vacuna de tétanos, difteria y pertussis

Figura reproducida de: Vizzotti C *et al. Vaccine* 2015;33:6413–6419 Vizzotti C *et al. Vaccine* 2015;33:6413–6419



Recomendaciones para inmunización materna

Las recomendaciones son amplias, para que toda embarazada reciba vacunación contra **influenza**

Recomendación de OMS

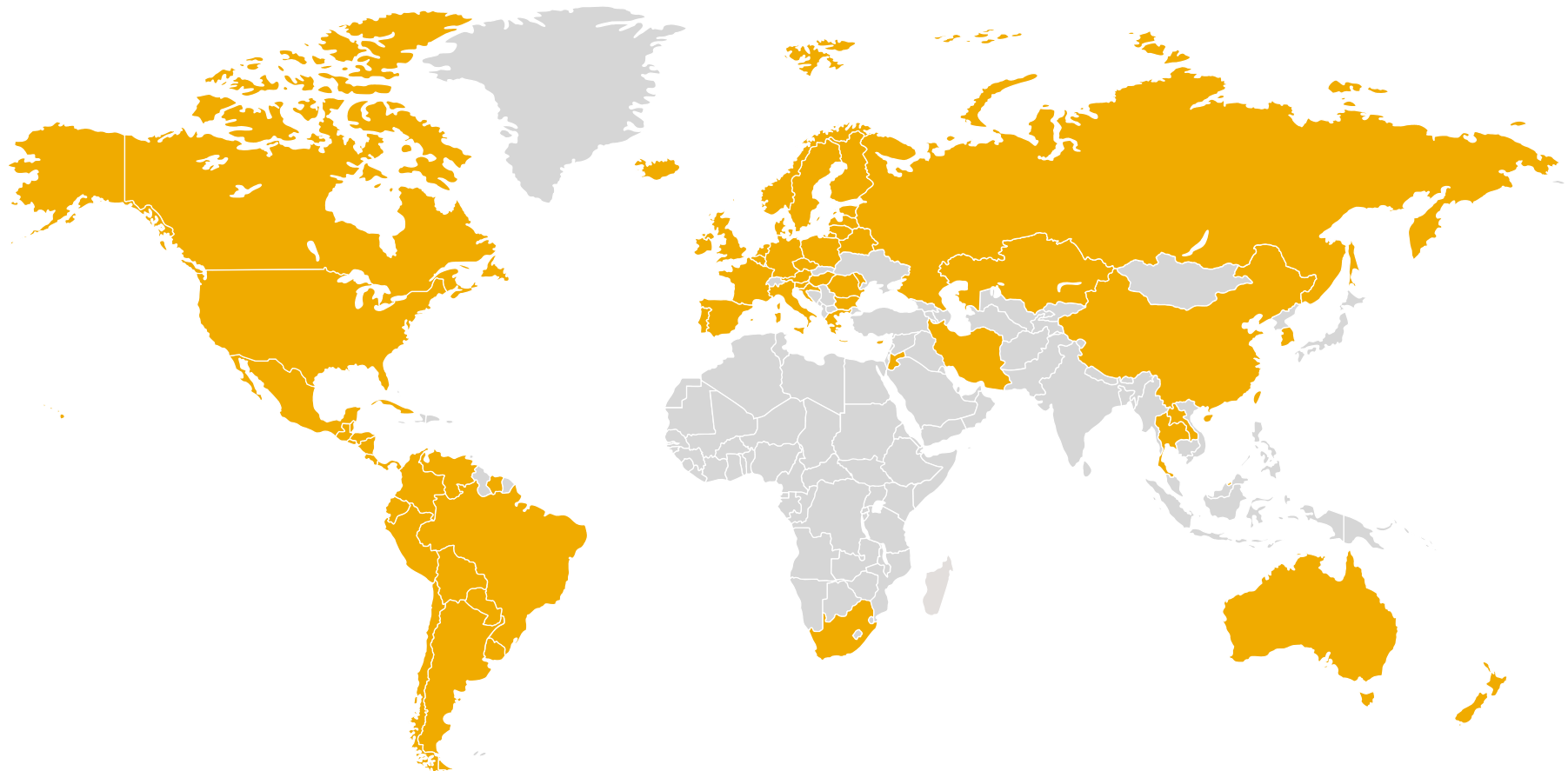
- Para países que consideran iniciar o expandir su programa de vacunación estacional contra influenza, las embarazadas deben tener la prioridad más alta

Durante la
estación de
influenza,
con cada
embarazo

En cualquier
fase del
embarazo

De
preferencia
con vacuna
trivalente
inactivada



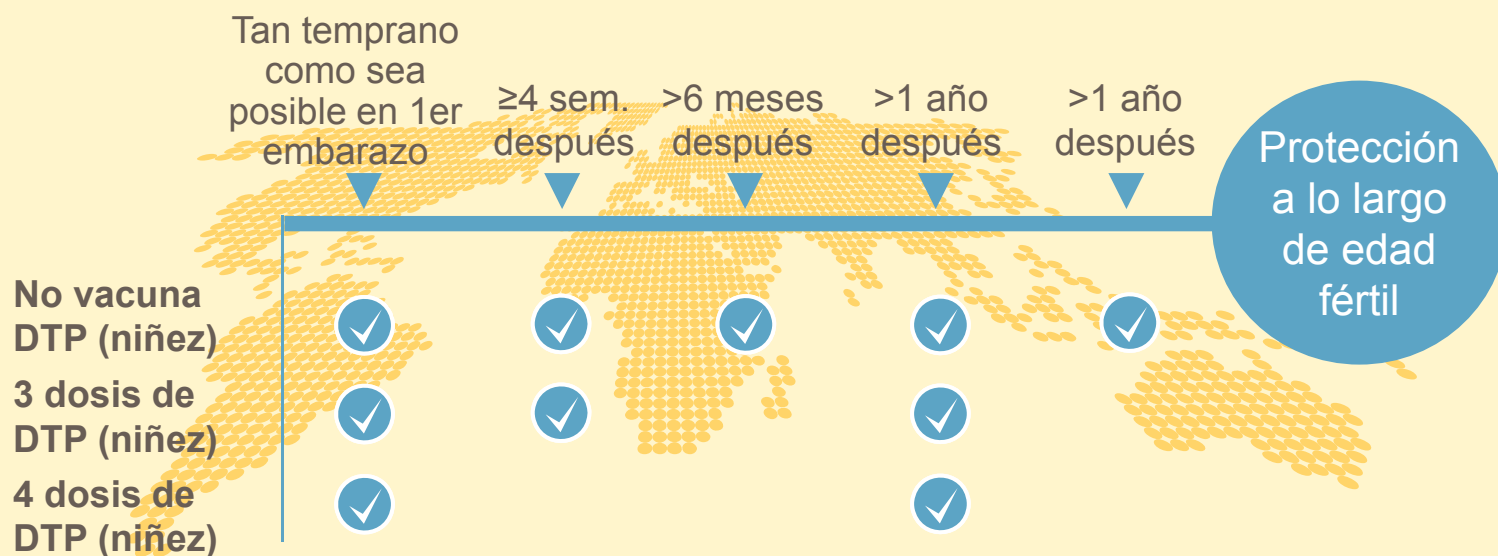


Mapa actualizado en Febrero 2016. Por favor revise el sitio de OMS y datos locales para información más actualizada. Para referencia por favor consulte las notas de la diapositiva

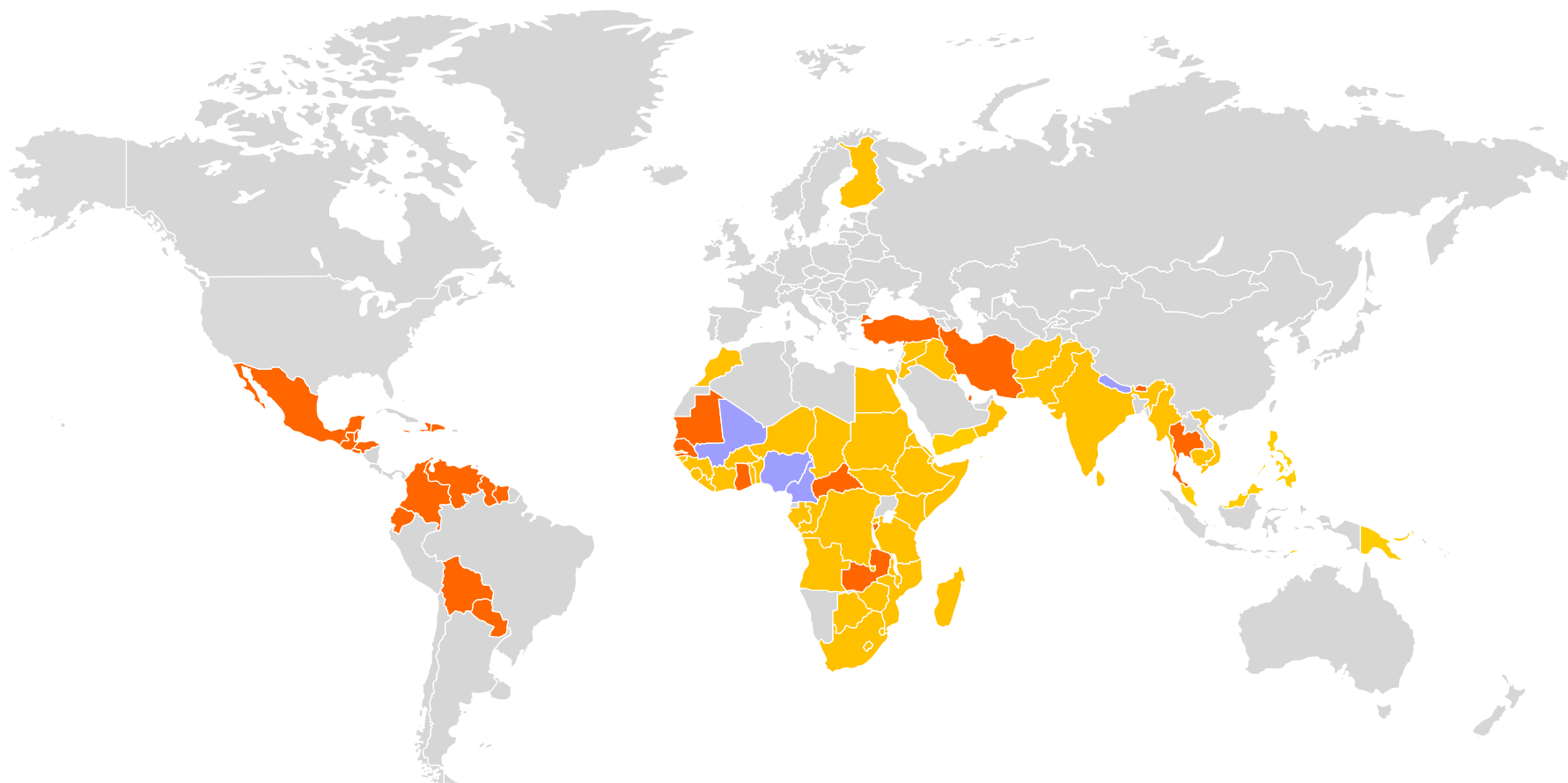
La eliminación de tétanos materno y neonatal es un objetivo primario del control de **tétanos**

Recomendación de OMS

- En países donde el tétanos materno y neonatal persisten como problema de salud pública, se recomienda en embarazadas, un esquema con una vacuna que contenga toxoide tetánico de acuerdo a su historia de vacunación



Países con recomendaciones nacionales para inmunización materna contra tétanos*



- Vacuna de toxoide tetánico (TT)
- Tétanos y antígeno reducido de difteria (dT)
- TT o dT

*Países recomendando vacuna Tdap no son incluidos acá

Mapa actualizado en Febrero 2016. Por favor revise el sitio de OMS y datos locales para información más actualizada.
Para referencia por favor consulte las notas de la diapositiva

La inmunización materna con **pertussis** es particularmente importante cuando la incidencia es alta

Recomendación de OMS

- Los programas nacionales pueden considerar la vacunación de la embarazada con una dosis de refuerzo
- Adicionalmente a la vacunación rutinaria primaria, en países o sitios con morbi/mortalidad infantil alta o en aumento de pertussis

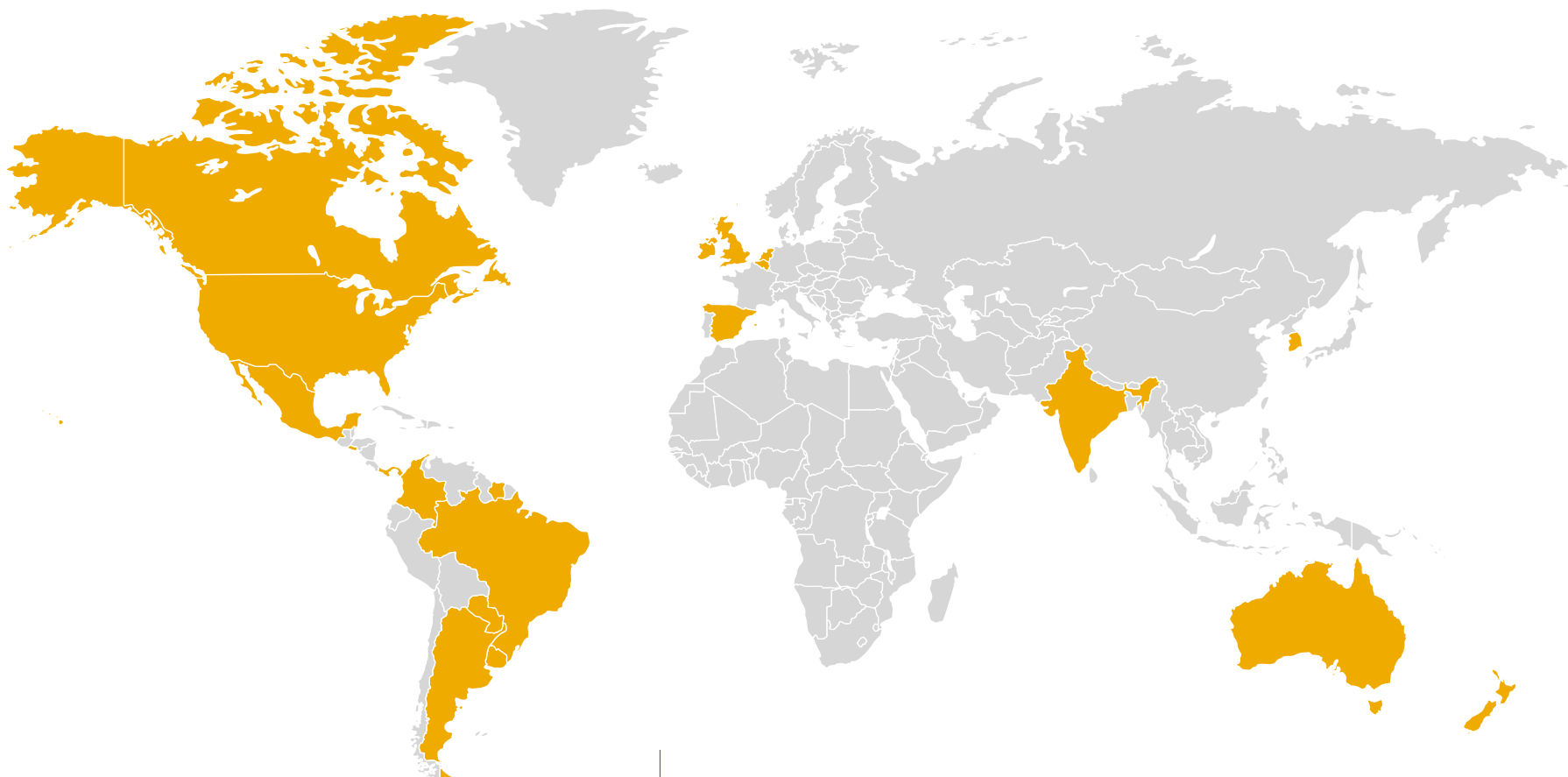
Una dosis de vacuna de tétanos, difteria y pertussis acelular


Segundo o tercer trimestre

>15 días antes del final del embarazo



Inmunización materna con refuerzo de pertussis está recomendada en más de 20 países



 Recomendación nacional para vacunación materna con pertussis*

*Ya sea con vacuna de tétanos, difteria y pertussis acelular o vacuna con difteria, tétanos, pertussis acelular y vacuna inactivada de poliovirus

Mapa actualizado en Febrero 2016. Por favor revise el sitio de OMS y datos locales para información más actualizada.
Para referencia por favor consulte las notas de la diapositiva



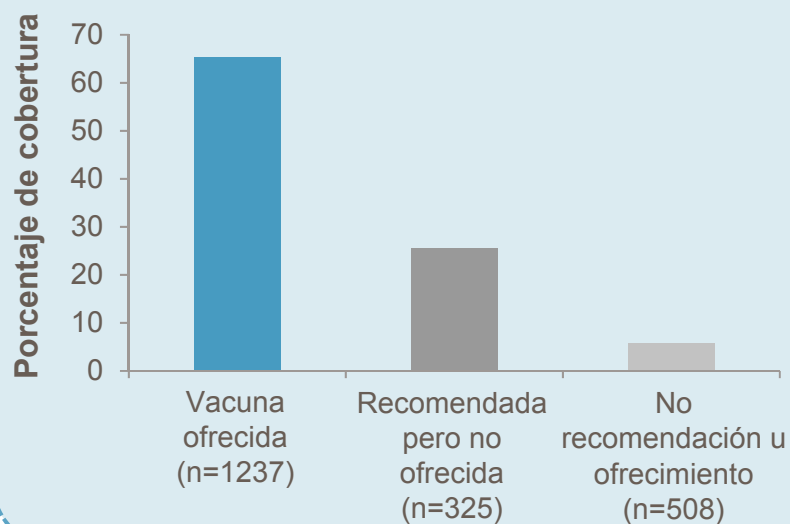
Superando las barreras de inmunización materna

Los impulsores clave de la aceptación de la inmunización materna son el **compromiso del médico y la concientización materna**¹⁻⁴

Involucramiento del médico^{1,2}

Ofrecer la vacunación durante la consulta aumenta la aceptación y las coberturas³

Cobertura vacunal para influenza antes y durante embarazo en mujeres que visitaron un trabajador de la salud³



Concientización materna⁴

Mujeres aceptan la vacunación en embarazo si se discuten las bases y la seguridad en forma suficiente

Consideraciones más importantes para vacunación

Seguridad para bebé
Seguridad para mamá
Información suficiente

Tiempo adicional de visita

Costo

Miedo a agujas

Consideraciones menos importantes para vacunación

1. Ding H et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:816–821; 2. Koepke R et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:746–750;
3. CDC 2014 Flu Report. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/fluview/pregnant-women-nov2014.htm> (accesado Febrero 2016);
4. Healy CM et al. *Vaccine* 2015;33:5445–5451
Figura (izquierda) adaptada de: CDC 2014 Flu Report. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/fluview/pregnant-women-nov2014.htm> (accesado Febrero 2016)

Información para prescribir

- La vacuna *Boostrix*® de GlaxoSmithKline está indicada desde los cuatro años de edad en adelante. Como con otras vacunas inactivadas no se esperan daños al feto. No obstante, no se dispone de datos adecuados sobre el uso en humanos de esta vacuna durante el embarazo. Por lo tanto, durante el embarazo, **sólo debe emplearse cuando los potenciales beneficios pesen más que los posibles riesgos para el feto.**

Información para prescribir

Fluarix®

No se ha evaluado la seguridad de *Fluarix*TM cuando se administra a mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos relacionados con toxicidad en la reproducción y el desarrollo (ver Datos de seguridad preclínica).

*Fluarix*TM sólo debe usarse durante el embarazo **cuando sea claramente necesario y cuando las posibles ventajas superen a los posibles riesgos para el feto**

Información para prescribir

Engerix®

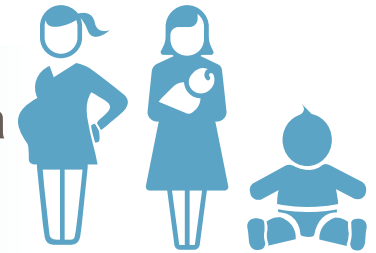
No se tienen disponibles datos adecuados sobre el uso de la vacuna durante el embarazo humano ni estudios adecuados sobre reproducción animal. Sin embargo, al igual que con todas las vacunas virales inactivadas, no se espera daño al feto.

Engerix™-B debe utilizarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario y las posibles ventajas sobrepasen los posibles riesgos para el feto.

El impacto del embarazo en el sistema inmune:

Conclusiones

El embarazo es una condición única en el que el sistema inmune es modulado pero no suprimido



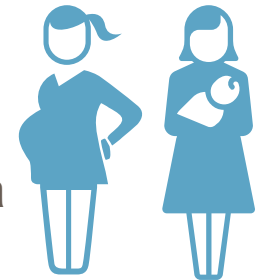
La mayoría de la tolerancia inmune materna al feto es provista por la respuesta inmune generada en la interfase materno fetal

Algunas mujeres muestran una vulnerabilidad aumentada a ciertas enfermedades infecciosas durante el embarazo

Las embarazadas han mostrado producir respuestas inmunes adecuadas a las infecciones y la vacunación

Severidad de enfermedades en el embarazo: conclusiones

Algunas mujeres se encuentran en riesgo de enfermedad severa por los cambios inmunes y fisiológicos del embarazo. Los neonatos poseen un riesgo particular por la inmadurez inmune y la ausencia de exposición previa a patógenos



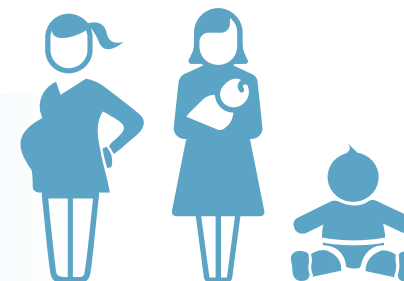
La infección materna por ciertas enfermedades puede producir altas tasas de morbilidad y mortalidad

- La infección por influenza en el embarazo puede afectar adversamente a la embarazada, el feto y el recién nacido
- La difteria, el tétanos y la tosferina se asocian con morbilidad y mortalidad substancial en recién nacidos

Hay vacunas eficaces disponibles para proteger contra influenza, difteria, tétanos y pertussis

La inmunización materna tiene el potencial de reducir significativamente la carga de enfermedad a nivel global de la mujer embarazada y los neonatos

Recomendación para inmunización materna: Conclusiones



A pesar que el uso de una vacuna en embarazo esté cubierto por su resumen de características, el texto exacto puede variar de país a país y para diferentes vacunas

Generalmente, el uso materno no está específicamente indicado y las vacunas deben ser usadas sólo cuando los beneficios de vacunar embarazadas excedan los riesgos potenciales

La OMS, organismos asesores regionales y autoridades de salud de varios países, recomiendan la inmunización materna en madres sanas cuando los riesgos potenciales sean superados por los beneficios

Actualmente, la influenza, el tétanos, la difteria y la tosferina son el foco principal de las estrategias de inmunización materna en el mundo

Otras vacunas pueden ser recomendadas en circunstancias específicas, como en sujetos de alto riesgo o cuando la incidencia de una enfermedad sea alta

Reporte de eventos adversos

Si usted desea
reportar una situación clínica desfavorable ocurrida
durante el uso de un producto de GlaxoSmithKline
favor comunicarse al teléfono 01 8000 11 8686
o escribir al correo electrónico:
programa.dirmedica@gsk.com.



Gracias!!