



PDF generado el 4 de Abril del 2005

Los contenidos de este documento solo pueden ser utilizados bajo los principios de las Advertencias de uso que puede encontrar en [www.vacunasaep.org/advertencias.htm](http://www.vacunasaep.org/advertencias.htm)

## Vacunas en el Recién Nacido Prematuro

### Introducción

Se considera que un Recién Nacido (RNP) es prematuro cuando nace antes de la semana 37 de embarazo. Se caracteriza entre otras cosas porque tiene una morbilidad y una mortalidad elevada en relación con los RN a término (RNT), y las infecciones son las patologías más prevalente. La explicación a esta situación se debe a su inmaduro sistema inmunológico que les hace tener respuestas débiles a las agresiones infecciosas. Esta misma respuesta inmunológica inmadura hace que las vacunaciones de los RNP en especial el grupo de los grandes prematuros, incluyendo en este grupo a los menores de 32 semanas de gestación, y especialmente a los menores de 28 semanas, deban ser considerados de forma individualizada a la hora de ser iniciado su calendario vacunal.

### Antecedentes

Pocos autores se han ocupado de evaluar la respuesta inmunogénica frente a las vacunaciones de los RNP y los escasos estudios realizados, se limitaban a enfermedades concretas, hepatitis B (HB) y pocas más. La doctrina habitual es todavía en muchas Unidades de Neonatología, la de vacunar a estos RN más en función de su peso que a su edad cronológica como se hace en los RNT. Esto crea todavía en la actualidad, retrasos importantes en la inmunización de enfermedades que pueden ser de gran importancia y gravedad para estos niños, la tos ferina y las infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae*, *Sterptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, infecciones que cuando las sufren lactantes de estas edades, pueden condicionar graves secuelas y una no despreciable mortalidad.

La problemática y el interés de la vacunación de los RNP se ve incrementado por la cada vez mayor incidencia de RN que nacen antes de la fecha de finalización del embarazo, se calcula que la cifra de partos prematuros está en torno al 0.8-1% de todos los partos; la situación

laboral de la mujer, la drogadicción, la tardía edad de inicio de la maternidad etc., son causas del aumento de partos prematuros y por otra parte, la mejora y cada vez mayor implantación de las técnicas de reproducción asistida, lo que condiciona un incremento sustancial del número de embarazos múltiples. Otro factor que contribuye a que haya más niños prematuros que llegan a la edad de iniciar su calendario de inmunizaciones, es la mejora de las atenciones médicas de los RNP, muchos de los cuales hace pocos años hubiese sido impensable que pudieran sobrevivir y hacerlo en muchas ocasiones en unas excelentes condiciones de vida. El tratamiento con esteroides a la madre en peligro de iniciar su parto prematuramente, y las medidas de profilaxis infecciosa para la mujer embarazada hacen que grandes prematuros con edades gestacionales menores de 28 semanas, atendidos con las modernas técnicas de asistencia respiratoria, puedan sobrevivir y llegar a edades en las que deben ser vacunados, en muchas ocasiones sin haber sido dados de alta de la Unidad de Neonatología.

### **Respuesta del RNP a las vacunaciones**

La situación de "inmunodepresión fisiológica" que estos RN tienen condicionó la idea, de que la respuesta a las vacunaciones de estos niños era mediocre y en ocasiones marcadamente insuficiente. Esta supuesta falta de respuesta inmunológica a los antígenos vacunales, sustentaba la teoría de que a los RNP se les debía vacunar cuando alcanzasen una edad y un peso adecuado. Esto condiciona en muchos casos, un retraso del inicio de la vacunación hasta los 6 meses. A medida que se inician los estudios de respuesta vacunal de RNP en los años 1980-1990, analizando la respuesta a la vacunación frente a la hepatitis B, se ve que la respuesta anticorpal es suficiente y que los títulos de anticuerpos aun siendo menores bastaban para condicionar una protección tras la vacuna. A la vista de estos resultados se comienza a difundir la teoría de que los niños RNP deben ser vacunados según su edad cronológica. Más adelante los estudios con vacuna de *H. influenzae*, constatan que la respuesta a vacunas conjugadas también es eficaz y que a pesar de que la magnitud de los títulos alcanzados no es similar a la que consiguen los RNT, es suficiente y demostrándose que los RNP adquieren como los a término, memoria inmunológica.

En la actualidad ya existen estudios definitivos bien estructurados y con número de niños suficientes, que demuestran que la respuesta inmunológica de los RNP a las vacunas del calendario es suficiente para protegerlos. Queda en el aire la necesidad o no de que los niños prematuros o algún subgrupo de ellos, en especial los menores de 28 semanas, deban recibir dosis adicionales de algún antígeno. De lo que no hay duda y toda la comunidad pediátrica es unánime, en que deben ser vacunados de acuerdo a su edad gestacional, siendo un riesgo innecesario que se retrase la vacunación, incluso si el niño no ha sido dado de alta de Neonatología. Es necesario que no precise tratamiento continuado por una infección grave, una enfermedad metabólica o está inestable desde el punto de vista metabólico cardiaco o respiratorio, y presente una recuperación progresiva de su situación clínica y su curva ponderal.

Las situaciones concretas que pueden condicionar una respuesta disminuida a los antígenos vacunales son: Las Inmunoglobulinas (Ig) maternas presentes en le RNP; la situación nutricional del RNP y el tratamiento prolongado con esteroides

La presencia de anticuerpos maternos transmitidos pasivamente puede interferir con la respuesta vacunal en los RNP, aunque no es una respuesta homogénea. El hecho de que el pretérmino tenga una cantidad menor de Ig adquirida pasivamente puede ser un factor positivo. El uso de esteroides de forma prolongada para el tratamiento de la displasia broncopulmonar ha condicionado una respuesta inmunológica disminuida frente a otros RN de características similares que no los habían recibido. También la situación nutricional del RNP condicionará una mayor o menor respuesta a las vacunaciones en RNP con un déficit pondo-estatural, este factor no es una variable fuerte como la edad de gestación, pero puede tener su importancia en la respuesta inmunológica del RNP.

Un problema añadido se plantea con la administración simultánea de los antígenos vacunales del calendario vacunal, difícil por el número de pinchazos necesarios y la reducida superficie corporal disponible en estos RN. Las soluciones vienen dadas por diferir alguna de las vacunas, o por lo que es más adecuado, el uso de preparados vacunales combinados.

### **Análisis de las distintas vacunas en el RNP**

#### *Vacuna Hepatitis B (HB)*

Se trata de una vacuna con una gran seguridad y eficacia en el RNP. Se ha comprobado su excelente inmunogenicidad en el niño pretérmino con peso superior a 2.000 gr, y no tan inmunógena cuando se vacuna a niños de peso inferior. Para la administración de esta vacuna existen diferentes alternativas según el peso del RN, su edad gestacional, y la situación de la madre con respecto a la HB (Tabla 1)

**Tabla 1** vacunación del RNP según "status" HB materno

HBs Ag madre	peso RN	edad adecuada de vacunación
Positivo <sup>1</sup>	cualquiera	1 <sup>er</sup> día de vida <sup>4</sup>
negativo	< 2.000 gr	2 meses
negativo	> 2.000 gr	RN ó 2 meses
Desconocido <sup>2,3</sup>	cualquiera	1 <sup>er</sup> día de vida

HBsAG= antígeno de superficie de la Hepatitis B

- 1- Administrar gammaglobulina específica junto a vacuna en las primeras doce horas de vida
- 2- Si la madre es estudiada en el post-parto y es positiva añadir gammaglobulina en los 7 primeros días de vida
- 3- Si no se puede hacer analítica materna, vacunar a las doce horas de vida

#### 4- Control serológico si la madre es HBsAg +

No hay unanimidad en el esquema vacunal ni en el número de dosis a seguir con esta vacuna. Las pautas correctas son 0-1-6 meses, 2-4-6 meses, y 0-2-6 meses siendo importante que la tercera dosis no se administre antes de los seis meses. Tampoco hay unanimidad sobre la administración de una dosis adicional, podría ser una medida prudente, vacunar con una cuarta dosis en el segundo año de vida, en especial si la primera dosis se administra antes de los dos meses de vida y con un peso del niño en el momento de la vacunación inferior a 2.000 gr.

#### *Vacuna BCG*

Tradicionalmente esta vacuna ha estado contraindicada en los RN que no alcanzaban los 3 Kg de peso. La razón por tanto, de no vacunar a los RNP se debe a que la respuesta a esta vacuna sería muy débil o no se produciría respuesta. Hay datos contradictorios sobre la respuesta vacunal a la BCG por parte de los RNP. Si estos tienen una edad gestacional superior a las 32 semanas pueden ser vacunados al nacimiento y la respuesta será similar a los nacidos a término. Si los RNP son de edad gestacional menor a las 32 semanas, la vacunación se debe diferir una semana siempre que el riesgo de exposición a la infección tuberculosa sea alto. Si el riesgo es pequeño o no existe, la vacunación se debe diferir a los 3-6 meses.

#### *Vacuna frente a la polio*

Todos los RNP deben ser vacunados con vacuna de polio. En la actualidad y desde el año 2004, se hace con vacuna inactivada (VPI) como al resto de la población infantil. En la literatura y según los esquemas de vacunación de polio en cada país se hace con VPI o vacuna de polio oral de virus vivos (VPO). Siempre que el RN se halle ingresado se debe hacer con VPI para evitar diseminar en la Unidad de Neonatología virus de polio vivos.

La inmunogenicidad con VPI es directamente proporcional a la edad gestacional del RN siendo la respuesta anticorpal mejor cuanto menos pretérmino es el niño. La menor respuesta se produce frente al serotipo 3 del virus, siendo excelente frente a los serotipos 1 y 2 y esta respuesta no está condicionada por la patología del niño.

#### *Vacuna Difteria, Tétanos, Tos ferina (DTP)*

Se la vacunación de los RNP a la edad de 2 meses. Los estudios comparativos realizados entre RNP y RNT, no han encontrado diferencias significativas para los componentes vacunales difteria y tétanos. Para la tos ferina con vacuna de célula entera la inmunogenicidad es similar a los pretérminos pero con una reactogenicidad mayor, al producir un significativo número de apneas en las 48 horas postvacunación. Desde que se inmuniza con vacuna de tos ferina acelular, la inmunogenicidad es similar al RNT, habiendo disminuido la reactogenicidad general y en especial las apneas, no siendo mayores los efectos adversos que los recogidos en los RNT.

### *Vacuna Haemophilus influenzae b (Hib)*

Los resultados de la vacunación de RNP de edad gestacional inferior a las 32 semanas, demuestran una respuesta inferior a los RNT, medida por las tasas de seroconversión y los títulos expresados en media geométrica de anticuerpos alcanzados. La causa de esta baja respuesta se puede deber a varios factores:

- La menor capacidad inmunógena de los RNP
- El esquema vacunal utilizado (2,3,4 meses) para la primovacuna en vez del más inmunógeno (2,4,6 meses)
- La asociación de vacuna Hib con DTPa
- El tipo de carrier con el que se conjuga el polisacárido PRP
- El uso de vacuna PRP-OMP que tiene la ventaja de producir una respuesta precoz pero que no se mantiene en el tiempo como otras vacuna Hib
- Tratamientos prolongados con esteroides en niños con displasia broncopulmonar.

Todas estas causas pueden justificar que la respuesta a la vacuna Hib sea menos en cantidad y duración que la que se produce en los nacidos a término. Es necesario hacer las siguientes consideraciones:

- 1- No olvidar que esta vacuna produce memoria inmunológica que subsana la menor tasa de anticuerpos
- 2- Es posible que en los RNP sea necesaria una dosis adicional a las tres de la primovacuna y la cuarta en el segundo año. Datos recientes de los estudios de Omeñaca y G<sup>a</sup> Sicilia en nuestro país, indican una disminución de la respuesta de anticuerpos Hib lo cual no aclara definitivamente la necesidad de administrar una quinta dosis de vacuna Hib.

### *Vacuna frente a la gripe*

Diversos organismos internacionales recomiendan la vacunación de gripe a todos los prematuros que hayan tenido o tengan una enfermedad pulmonar crónica. La vacunación se debe hacer los meses de septiembre y octubre en los niños que hayan cumplido los seis meses. Al no existir estudios de eficacia y seguridad de la vacunación en menores de 6 meses, si al inicio de la temporada de gripe no han cumplido esta edad se les vacunará en cuanto la cumplan. Se debe vacunar a los RNP todos los inviernos si han tenido patología respiratoria, neurológica, cardíaca, o nutricional. Es necesario vacunar a los padres, hermanos y demás convivientes.

Se vacunará con vacuna inactivada, la dosis dividida en dos inyecciones administradas por vía intramuscular, con un intervalo de un mes. En EEUU la recomendación de la vacuna de la gripe es universal para todos los niños entre 6 y 24 meses de vida, debido al papel tan relevante que tienen en la incidencia de gripe en la comunidad y la importante morbilidad, hospitalización y ocasionalmente mortalidad que se produce en estas edades.

No se puede por el momento vacunar con la vacuna de virus vivos adaptada al frío, hasta que no se conozca su inmunogenicidad y seguridad. Esta vacuna no ha sido todavía comercializada en Europa.

#### *Vacuna antimeningocócica C (MC)*

Los pocos estudios publicados sobre la administración de la vacuna MC a RNP demuestran que tiene una excelente inmunogenicidad y que alcanza títulos GMT similares a los alcanzados por los RNT. Los trabajos de Slack y de Omeñaca y G<sup>a</sup> Sicilia así lo demuestran. Estos autores emplearon en sus estudios la vacuna conjugada con proteína diftérica CRM<sub>197</sub>. La pauta de primovacuna se recomienda que sea 2-4-6 meses. Recientemente a raíz de los fallos vacunales observados en Gran Bretaña y España, se ha sugerido la administración de una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, recomendación que viene recogida en el Calendario de la Asociación Española de Pediatría para el año 2005. Ante este cambio en el esquema vacunal de MC para todos los lactantes, es lógico que los RNP deban ser vacunados con una dosis de recuerdo en el segundo año de vida.

#### *Vacunación antineumocócica conjugada (VN<sub>7v</sub>)*

La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva es mucho mayor en los RNP que en los RNT. Black demuestra vacunando a los pretérmino con (VN<sub>7v</sub>) que la respuesta anticorpal que se produce y los títulos GMT que se alcanzan son similares a los que se obtienen en RNT. La vacunación en estos niños no supone una tasa de efectos adversos diferente de los nacidos a término. Se debe administrar con un esquema vacunal similar al de los RNT.

#### *Otras vacunas*

No hay estudios ni parece que sean necesarios para la administración a los RNP de las vacunas que se administran en el segundo año de vida: Triple vírica (sarampión rubéola y parotiditis) y la vacuna de varicela. Tampoco para la vacuna de hepatitis A al deberse administrar a partir de los 12 meses de edad. No debe haber ninguna contraindicación ni respuesta inmunológica para estas vacunas por parte de los RNP.

#### **Técnica de administración de vacunas a RNP**

La administración de vacunas hoy en día por los numerosos antígenos a administrar en un mismo acto vacunal, debe hacerse a base de preparados vacunales combinados. Existe una convicción generalizada de que se deben usar vacunas combinadas y esta certeza es todavía mayor cuando tratamos de la vacunación en niños muy prematuros, que a los dos meses no tienen superficie corporal para la administración de numerosos pinchazos, y como se ha indicado no es correcto correr riesgos difiriendo inmunizaciones.

El uso de vacunas combinadas en RNP no está avalado por muchos estudios y en este sentido es de agradecer el excelente trabajo realizado por Omeñaca y G<sup>a</sup> Sicilia que han demostrado con el uso de vacunas hexavalentes en RNP que se alcanza una inmunogenicidad similar

cuando la administración de los componentes vacunales se hace por separado, que las reacciones adversas son las mismas que en RNT, y que permite dejar espacios para administrar otras vacunas en el mismo acto vacunal. En este trabajo demuestran que aunque la tasa de seroprotección en RNP es similar a la alcanzada en los RNT, los títulos GMC son inferiores. Estos autores vacunan con MC y VN<sub>7v</sub> demostrando una buena respuesta serológica en los RNP, sin incremento sustancial de las reacciones adversas observadas comparando con las recogidas en RNT. Es relevante en este estudio la ausencia de apneas en los RNP describiendo solo en un caso dos episodios de apnea postvacunal de carácter leve. A la vista de este estudio se puede concluir que están indicadas las vacunas hexavalentes en el calendario de los RNP. Se podrán administrar en el mismo acto vacunal con vacuna MC o con la VN<sub>7v</sub> porque por el momento no hay todavía estudios que avalen la administración simultánea de los tres preparados vacunales.

### **Duración de la Inmunidad post-vacunal**

Los trabajos publicados hasta el momento son parciales, salvo el de Khalak con un pequeño número de niños estudiados. Este autor demuestra, en el grupo de RNP vacunados a los 2,4,6 meses, que las tasas de anticuerpos eran comparables a las obtenidas en los RNT, para difteria, tétanos, tos ferina, polio serotipos 1 y 2 y hepatitis B. Encuentra tasas de anticuerpos más bajas para Hib y un porcentaje de anticuerpos protectores para virus de polio 3 inferior a los encontrados en el grupo de RNT. Omeñaca y G<sup>a</sup> Sicilia no han comunicado los resultados, que hacen referencia a la duración de inmunidad a los 2-3 años de la primovacuna, cuando lo hagan aclararán la duda de si es necesaria o no una dosis adicional, en la vacunación de RNP, y si es así con qué antígenos se debería hacer. Por el momento, una opción es recomendar una cuarta dosis de vacuna hexavalente a los 18 meses, y administrar a los tres años una dosis de vacuna pentavalente (DTPa-VPI/Hib)

### **Reacciones adversas vacunales en los RNP**

Las reacciones adversas debidas a las vacunas cuando se administran a los RNP, no han sido significativamente más graves ni más numerosas que las recogidas con las mismas vacunas administradas a RNT. No se han comunicado mayor incidencia, extensión o durabilidad de las reacciones locales en el sitio de la inyección. Las reacciones sistémicas como fiebre, llanto inconsolable tampoco se han producido con mayor frecuencia o intensidad. Se han comunicado trastornos del ritmo respiratorio, apneas en relación con la vacunación a RNP y más acusadas en los grandes prematuros. El estudio de Sanchez pone de relieve un incidencia de apneas con bradicardia superior al 10% en las 72 horas post vacunación, siendo en todos los casos episodios transitorios. Este autor recogiendo su experiencia y la de otros autores responsabiliza de esta reacción a la vacuna de pertussis de célula entera. Esta observación y la hipótesis sobre su causa se confirma por Omeñaca y G<sup>a</sup> Sicilia que usando vacuna hexavalente con pertussis acelular solo observan un caso de apnea post vacunal transitoria.

## **Resumen y Recomendaciones finales**

- El RN debe ser vacunado de acuerdo a su edad cronológica independientemente de su edad gestacional y de su peso
- Salvo en situaciones excepcionales no se debe retrasar la edad de vacunación de la indicada en el calendario vacunal
- La respuesta inmunológica a las vacunas en los RNP es similar en intensidad y perdurabilidad que se obtiene en los RNT, para la DTP, polio 1 y 2, hepatitis B y es algo menor para Hib y virus de polio 3
- La tolerabilidad y reactogenicidad vacunal en los RNP es similar a la de los RNT
- Se ha evidenciado una mayor incidencia de apneas post vacunales en RNP cuando han sido vacunados con vacuna de tos ferina de célula entera
- Frente a la polio se debe vacunar a los RNP con VPI y no con VPO, en especial cuando se les administren estando ingresados
- La vacunación frente a la Hepatitis B en los RNP se debe hacer de acuerdo a la pauta habitual: Vacuna y gammaglobulina específica en los RN hijos de madre portadora de HBsAg. En los prematuros en los que no se disponga de la información sobre la situación de la madre se debe vacunar al RNP, sea cual sea su peso, en las primeras doce horas de vida. La gammaglobulina se administrará cuando se confirme la positividad del HBsAg de la madre, no más tarde de la primera semana de vida
- Todos los inviernos se debe vacunar de gripe a los RNP que hayan tenido patología pulmonar grave, cardíaca, o neurológica
- Es muy necesario y conveniente para inmunizar a los RNP, la utilización de vacunas combinadas, y en concreto vacunas hexavalentes que han demostrado ser seguras y eficaces
- Aunque no se ha establecido de forma inequívoca la necesidad de una dosis adicional de Hib y polio, parece prudente plantear una dosis de recuerdo de vacuna pentavalente (DTPa-VPI/Hib) a los 3-4 años para asegurar la protección a largo plazo

## **Calendario Vacunal para Recién Nacidos Pretérmino**

Inmunizaciones en los dos primeros años de vida

vacunas	meses	RN	2	4	6	12-24	15	18
Hepatitis B		HB <sup>1</sup>	HB	HB	HB			HB
Difteria Tétanos Pertussis acelular			DTPa	DTPa	DTPa			DTPa
Polio inactivada			VPI	VPI	VPI			VPI
H. influenzae			Hib	Hib	Hib			Hib
Meningococo C			MC	MC	MC			MC <sup>2</sup>
Neumo conjugada			PN <sub>7v</sub>	PN <sub>7v</sub>	PN <sub>7v</sub>	PN <sub>7v</sub>		
Triple viral							TV	
Varicela						Va		
Gripe					Gripe <sup>3</sup>			

Cuadrado azul vacuna hexavalente

1/Hijos de madre HBsAg + esquema vacunal 0,1,6;

2/ dosis booster MC

3/ Vacuna de gripe anual a partir del 6º mes

### **Bibliografía recomendada**

American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering LK, ed. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: 54

Clarke P, Powell PJ, Goldblatt D, Robinson MJ. Effect of a fourth *Haemophilus influenzae* type b immunization in preterm infants who received dexamethasone for chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88: 58-61

D'Angio. Immunization of the premature infant. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 824-825

D'Angio CT, Maniscalco WM, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, *Haemophilus influenzae* and polio immunizations. *Pediatrics* 1995; 96: 18-22

Khalak R, Pichichero ME, D'Angio CT. Three-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics* 1998; 101: 597-560

Kirman KI, Lofthus G, Pichichero ME et al. Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics* 2002; 109: 498-504

Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, et al. Immunogenicity of a combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in preterm infants (<37 weeks) as a primary vaccination course. 3<sup>rd</sup> World Congress of WSPID. Santiago, Chile, November 2002

Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, Sistiaga S, Lopez G, García-Corbeira P. Immunogenicity of a combined DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalente vaccine in preterm infants after primary and booster doses. ICCAC Congress . Chicago (EE.UU.). September 2003. Poster L-186a

Sanchez PJ, Lupton AR, Fisher L, et al. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr* 1997; 130: 746-751

Saari TN and the Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics  
Immunization of Preterm and Low Birth Weight Infants *Pediatrics* 2003;112:193-198

Saliou P, Ajjan N, Guérin N Efficacité et tolérance des vaccinations chez les prématures *Arch Pédiatr* 2002 ;9 :629-37

Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ et al. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2001; 184: 1617-20