

## Actas de Reuniones Clínicas

Medwave. Año IX, No. 8, Agosto 2009. Open Access, Creative Commons.

# Inmunización en prematuros: vacunas específicas

**Autora:** Eloísa Vizueta Romanini<sup>(1)</sup>

**Filiación:**

<sup>(1)</sup>Complejo de Salud San Borja Arriarán, Santiago, Chile

**doi:** <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2009.08.4072>

### Ficha del Artículo

**Citación:** Vizueta E. Inmunización en prematuros: vacunas específicas. *Medwave* 2009 Ago;9(8) doi: 10.5867/medwave.2009.08.4072

**Fecha de publicación:** 1/8/2009

## Resumen

Este texto completo es la transcripción editada de una conferencia dictada en el marco de las reuniones clínicas del Servicio de Pediatría del Complejo de Salud San Borja-Arriarán. La publicación de estas actas científicas ha sido posible gracias a una colaboración editorial entre Medwave y el Servicio de Pediatría. El jefe de Servicio es el Dr. Francisco Barrera y el coordinador de las Reuniones Clínicas es el Dr. Luis Delpiano.

## Introducción

En la primera parte de esta conferencia se habló sobre generalidades y aspectos prácticos de la inmunización en prematuros. En esta parte se abordarán las principales vacunas específicas.

## Vacuna BCG

Tradicionalmente se considera que la BCG está contraindicada en recién nacidos menores de 2.000 g porque en ellos se produciría una respuesta muy débil o no habría respuesta, sin embargo estudios recientes han demostrado que los prematuros con edad gestacional mayor de 32 semanas que se vacunan al nacer tienen una respuesta similar a la del recién nacido de término, no así el prematuro menor de 32 semanas en el cual se sugiere diferir la vacunación hasta que cumpla una semana de vida, en caso de que exista alto riesgo de exposición a la tuberculosis, o hasta los tres a seis meses de vida si el riesgo es bajo, para permitir una respuesta de anticuerpos más adecuada.

En un estudio sobre vacunación BCG en niños prematuros que se publicó en el año 2006, se evaluó a 25 niños menores de 35 semanas de edad gestacional a quienes se les administró la vacuna BCG entre los dos y tres meses de vida y se les realizó un *test* de tuberculina entre las ocho y doce semanas después de la vacunación. El peso promedio del grupo fue 1.650 g y la edad gestacional, 32,4 semanas. El *test* de tuberculina fue positivo en 57% de los niños y el promedio de peso en lactantes con *test* positivo fue mayor que en el resto del grupo en el momento en que se realizó la prueba. No hubo diferencias entre los grupos en relación a sexo, peso de nacimiento, edad gestacional, crecimiento intrauterino y edad posnatal en el momento de la vacunación. En este

estudio se concluyó que la vacuna produce cicatriz BCG en alto porcentaje de los prematuros y en 57% de ellos la prueba PPD resulta positiva. La respuesta al *test* de tuberculina se relacionó directamente con la ganancia de peso posnatal en el niño pretérmino (1).

## Vacuna triple-DPT

La vacuna DPT (difteria-tétanos-*pertussis*) se inicia a los dos meses de edad cronológica. En estudios comparativos entre vacunas con componente *pertussis* a células completas (DPTc) y con componente *pertussis* acelular (DPTa) no se encontraron diferencias significativas para los componentes difteria y tétanos, pero sí para el componente *pertussis*: el celular posee una inmunogenicidad similar a la que se observa en recién nacidos de término, aunque con mayor cantidad de efectos colaterales visibles entre 48 y 72 horas después de la vacunación. El efecto colateral más significativo es la aparición de apneas; por esta razón en los países europeos y americanos se cambió la vacuna por la *pertussis* acelular, que tiene una inmunogenicidad similar con menos efectos colaterales locales y sistémicos graves, como las apneas.

En un estudio sobre la frecuencia de apnea, bradicardia y desaturación después de la primera dosis de la vacuna hexavalente en prematuros hospitalizados, realizado en 248 niños menores de 32 semanas de edad gestacional: 124 prematuros y 124 controles normales en los que se analizó la presencia de episodios de apnea-bradicardia y desaturación a las 72 horas pre y post vacuna, no se encontró diferencia entre la vacuna *pertussis* celular y la acelular, pero hubo un aumento de los eventos adversos cardiorrespiratorios después de la primera dosis de la vacuna y el único factor de riesgo que se identificó fue el bajo peso posnatal. Además en este trabajo se postuló

que los niños de muy bajo peso de nacimiento que tienen un primer evento adverso en relación con la administración de la vacuna aumenta la posibilidad de volver a presentar el evento adverso con la segunda dosis, por lo que sería recomendable hospitalizar al niño y observarlo durante la administración de la segunda dosis de la vacuna. No hubo efectos adversos mortales (2).

### Vacuna Hib

En los recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional las tasas de seroconversión y los títulos de anticuerpos que se alcanzan son menores en relación a los recién nacidos de término, sin embargo, como ya se mencionó, estos niveles son seroprotectores. Los autores atribuyen este resultado a: la menor capacidad inmunológica del prematuro; el esquema de vacuna que se utilizó, a los dos, tres y cuatro meses; la asociación con la vacuna DPTa; el *carrier* con el cual se conjugó el polisacárido PRP y el tratamiento prolongado con esteroides. Sin embargo, al analizar estos datos se debe considerar la memoria inmunológica y plantear si es necesario administrar una dosis adicional durante el segundo año de vida, dado el menor nivel de respuesta del anticuerpo contra *Haemophilus influenzae*.

### Vacuna Hepatitis B

La vacuna contra hepatitis B tiene gran seguridad y eficacia, con excelente inmunogenicidad en el prematuro, similar a la del recién nacido de término con peso mayor de 2.000 g. Su inmunogenicidad es idéntica a la de la vacuna monovalente con las tres dosis, a los 0, 1 y 6 meses. La edad de la vacunación dependerá del estado del antígeno de superficie de la madre y se postula que es necesario colocar una dosis de refuerzo en el segundo año de vida si la primera dosis se administró a una edad cronológica menor de dos meses o peso menor de 2.000 g.

En un estudio sobre la eficacia clínica y la respuesta inmunológica a la vacuna contra hepatitis B en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, se estudió a 211 niños que nacieron con muy bajo peso entre los años 1993 y 2004, y 47 recién nacidos con peso normal. Se utilizaron tres dosis de vacuna. El promedio de peso de los niños fue 1.144 gramos y la edad gestacional promedio, 29,4 semanas. La primera dosis se administró a los 72 días, con rango entre 29 y 476 días. De los 211 niños, 55 tenían madres portadoras de antígeno de superficie de hepatitis B y en 45 el dato era desconocido, por lo que también se vacunaron y se les administró inmunoglobulina hiperinmune. La media geométrica de los anticuerpos antihepatitis B fue menor en los niños de muy bajo peso al nacer; se logró seroconversión en 90% de los niños menores de cuatro años, 73% entre los cuatro y siete años y 49% en los mayores de siete años. El grupo de muy bajo peso al nacer tuvo menor media geométrica y seroconversión entre los cuatro y siete años, en comparación con los niños de término. La asociación de inmunoglobulina hiperinmune a la vacuna se tradujo en menor media geométrica de anticuerpos, en comparación con la administración de la vacuna solamente (3).

En otro estudio, realizado en 2008, se valoró la vacuna combinada hexavalente DTPa-HBV-IPV/Hib en lactantes prematuros, especialmente en cuanto a la respuesta contra la hepatitis B. Se incluyó a 170 lactantes prematuros a los que se les administró vacuna a los dos, cuatro y seis meses, con refuerzo a los 18 y 24 meses y se les clasificó en dos grupos: lactantes de bajo peso al nacimiento y de muy bajo peso al nacimiento. Los resultados mostraron que un mes después de recibir las tres dosis de la vacuna, 93,7% de los pacientes con muy bajo peso y 94,9% de los pacientes con bajo peso de nacimiento alcanzaron concentraciones de anticuerpos protectores para todos los antígenos de la vacuna. Los pacientes que recibieron *booster* reforzaron este resultado, excepto aquellos recién nacidos de muy bajo peso al nacer, de los cuales sólo 88,7% logró una concentración de anticuerpos mayor de 10 U/ml, cifra que alcanzó a 96,5% de los recién nacidos con bajo peso al nacer. La vacuna fue bien tolerada en ambos grupos. En conclusión, los niños prematuros se beneficiarían con la administración primaria y de refuerzo de la vacuna combinada hexavalente (4).

Respecto a otras vacunas, no existe mayor discusión sobre las vacunas que se administran en el segundo año de vida, entre ellas la trivírica, la varicela y la vacuna contra la hepatitis A y no existe contraindicación ni respuesta inmunológica diferente en los niños prematuros.

En un estudio sobre seguridad y eficacia de la vacuna hexavalente en niños prematuros extremos se analizó a 81 niños prematuros extremos de menos de 31 semanas de edad gestacional hospitalizados en una unidad de neonatología, donde se les monitorizó frecuencia cardíaca, saturación, frecuencia respiratoria e intervalo QTc en el electrocardiograma. 45 pacientes completaron el estudio, de los cuales 23 estaban en tratamiento por enfermedades crónicas y 22 estaban estables y sanos. 11% de ellos (cinco pacientes) presentaron efectos adversos cardiorrespiratorios como apnea, bradicardia y desaturación debido a la administración de la vacuna, pero sin alteraciones en el electrocardiograma. Todos los niños que presentaron tales eventos tenían enfermedades crónicas (21,7%). La conclusión es que la vacuna hexavalente no se asocia a variaciones en la actividad eléctrica cardíaca ni en el flujo sanguíneo cerebral, sin embargo puede causar apneas, bradicardia y desaturación en recién nacidos prematuros de bajo peso de nacimiento con enfermedades crónicas (5).

### Reacciones adversas de las vacunas en prematuros

Las reacciones adversas de las vacunas son similares en frecuencia e intensidad a las que se presentan en niños de término. No existen reacciones adversas significativas a vacunas en prematuros recuperados ni enfermos, salvo en los niños menores de 31 semanas de gestación, que en general presentan mayor frecuencia de apneas a las 72 horas postvacunación (6). También se ha descrito mayor frecuencia de convulsiones febriles benignas al administrar DPTc-anti Hib asociada a vacuna antineumocócica

conjugada heptavalente (Prevenar®), sin embargo esto no contraindica el uso de estas vacunas (7). En relación a la vacuna *pertussis*, como ya se mencionó los efectos descritos disminuyen con el uso de la vacuna acelular, que en general ocasiona efectos adversos de naturaleza "benigna", pero es de mayor costo (8).

Otro aspecto importante es que no existe contraindicación para el uso de vacunas vivas atenuadas en los niños prematuros, sea polio oral, vacuna trivérica o varicela y no se recomienda el uso de vacuna polio oral dentro de la unidad de neonatología.

## Vacunas especiales

**Vacuna influenza:** Los prematuros tienen mayor riesgo de presentar infección por este virus, por lo tanto tienen mayor riesgo de hospitalización y complicaciones propias de la infección. La mortalidad por virus influenza alcanza a 10% en los niños de muy bajo peso al nacimiento que se encuentran con enfermedades crónicas. La Academia Americana de Pediatría, en el año 2007, emitió la indicación de vacunar anualmente contra la influenza a todos los niños prematuros a partir del sexto mes de vida, ya que en ellos se producen anticuerpos protectores contra las tres cepas. Antes de los seis meses de vida se debe vacunar al grupo familiar y de contacto íntimo del niño.

**Vacuna antineumocócica conjugada:** Se sabe que los prematuros tienen mayor riesgo de enfermedad neumocócica invasiva. En Chile existe desde el año 2006 un programa de aplicación de vacuna neumocócica conjugada a los niños menores de 1.500 g o menores de 32 semanas de gestación con enfermedad pulmonar crónica. Existe evidencia sobre la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la entrega de esta vacuna en niños de pretérmino y de muy bajo peso al nacimiento. Más aún, en un estudio que se realizó en California, Estados Unidos en un gran número de niños se encontró que la inmunogenicidad luego de la tercera dosis era similar en niños de bajo peso al nacimiento y mayores de 2.500 g, con una eficacia de 100% contra enfermedades invasoras por los serotipos relacionados, en ambos grupos (7).

**Vacuna contra meningococo C:** También sería recomendable administrar esta vacuna a los dos, cuatro y seis meses, con una dosis de refuerzo al segundo año de vida. Esta vacuna también cuenta con excelente inmunogenicidad, alcanzando títulos de anticuerpos similares a los de los recién nacidos de término. Es una vacuna conjugada con proteína diftérica CRM197.

**Vacuna contra rotavirus:** Los niños prematuros son muy vulnerables a la infección grave por rotavirus. Las sociedades europea y americana de Pediatría plantean que se debe administrar la primera dosis entre la sexta y la duodécima semana de vida, recibiendo la dosis final antes de los seis meses en lo posible. En un estudio realizado en 2008, cuyo objetivo fue observar la eficacia y seguridad de la vacuna pentavalente contra rotavirus para prevenir la gastroenteritis en el prematuro, se utilizó un diseño de

estudio fase 3, doble ciego, controlado y aleatorio en lactantes prematuros sanos de 6 a 12 semanas de edad, para determinar el riesgo de intususcepción a los 42 días de recibir la vacuna o placebo. También se evaluó la incidencia de consultas ambulatorias u hospitalización debido a gastroenteritis por rotavirus. Se clasificó a los niños en prematuros cuando eran menores de 36 semanas y prematuros extremos cuando eran menores de 32 semanas. En el subgrupo de 153 pacientes prematuros extremos la vacuna tuvo una eficacia de 70% para prevenir la gastroenteritis, con un intervalo de confianza de 95%, pero el tamaño de la muestra resultó ser muy pequeño. De todas maneras se logró 100% de reducción en consultas a servicios de urgencia y hospitalización, en comparación con niños no vacunados. La vacuna fue bien tolerada, sin aumento de efectos adversos (5,5% de los niños vacunados versus 5,8% en niños no vacunados) y el evento adverso más importante fue la presencia de cuadros respiratorios tipo bronquiolitis, no relacionados con la vacuna. En conclusión, esta vacuna sería segura y eficaz en niños prematuros, de bajo peso de nacimiento y/o en aquellos niños portadores de compromiso inmunológico (9).

## Productos biológicos preventivos contra el virus respiratorio sincial

El virus respiratorio sincial (VRS) afecta a 80% de los niños menores de un año. El lactante prematuro tiene mayor riesgo de evolución grave por VRS, de modo que la frecuencia de hospitalización en ellos es diez veces mayor; sin embargo no se ha logrado desarrollar una vacuna, ya que los esfuerzos se encuentran limitados por la presencia de enfermedad grave en los protocolos de investigación. Hoy en día se trabaja a nivel de ingeniería genética con cepas atenuadas o antígenos particulados, pero los productos están en etapa de prueba. En la Universidad Católica la vacuna contra VRS se encuentra entre las fases I y II. La recomendación actual es usar inmunoglobulina hiperinmune anti VRS, pero este producto es escaso.

En la actualidad se dispone de productos biológicos preventivos de infección por VRS, como Palivizumab, un preparado de anticuerpos monoclonales que reduce la hospitalización en niños de alto riesgo como son los portadores de displasia broncopulmonar, los menores de 35 semanas y los niños con enfermedades cardíacas congénitas. La administración es intramuscular y se debe hacer durante la estación y en forma previa a la estación del VRS, una vez al mes en dosis de 15 mg/k. Su principal limitación es el elevado costo.

## Protección indirecta de los niños con bajo peso de nacimiento

Se recomienda verificar que los contactos directos de los niños prematuros, especialmente los menores de seis años, tengan su calendario de inmunizaciones completo incluyendo la vacuna contra la influenza. Otra medida importante es vacunar a las embarazadas contra el virus influenza durante el segundo trimestre del embarazo, ya que esta medida protege a la madre y al lactante durante los primeros meses de vida, retrasando el primer episodio

de influenza y disminuyendo su gravedad. Asimismo, en el puerperio se debería vacunar a las mujeres con las vacunas contra varicela y rubéola. Finalmente, el personal médico de las unidades de neonatología y pediatría se debe vacunar anualmente contra influenza, cada diez años contra hepatitis B y varicela y además, recibir DPTa.

## Resumen

- En este grupo, las infecciones pueden adquirir mayor gravedad o ser letales.
- Los recién nacidos prematuros, de pretérmino y de bajo peso al nacer, deben recibir el esquema habitual según edad cronológica sin retrasar su inicio.
- No existe evidencia de mayor frecuencia de reacciones adversas y reacciones adversas graves en los niños como para retardar la vacunación.
- La respuesta inmune es suficiente, en algunas vacunas en menor medida, para ser protectora.
- Se debe considerar el uso adicional de la vacuna contra la influenza y la vacuna antineumocócica conjugada.

## Referencias

1. Okan F, Karagoz S, Nuhoglu A. Bacillus Calmette-Guerin vaccination in preterm infants. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Dec;10(12):1337-41. ↑ | [PubMed](#) |
2. Lee J, Robinson JL, Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatr*. 2006 Jun 19;6:20. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
3. Yang YJ, Lin CH, Tai YT, Huang SC, Lin YJ. The clinical efficacy and immunologic responses of hepatitis B vaccination in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Aug;27(8):768. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Vázquez L, Garcia F, Rüttimann R, Coconier G, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr*. 2008 Sep;97(9):1243-9. Epub 2008 May 16. ↑ | [PubMed](#) |
5. Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandrini R. Safety of DTaP-IPV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine*. 2007 Jan 22;25(6):1036-42. Epub 2006 Oct 6. ↑ | [PubMed](#) |
6. Slack MH, Schapira D. Severe apnoeas following immunisation in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999 Jul;81(1):F67-8. ↑ | [PubMed](#) | [PMC](#) |
7. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Mar;21(3):182-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Schloesser RL, Fischer D, Otto W, Rettwitz-Volk W, Herden P, Zielen S. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics*. 1999 May;103(5):e60. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Van der Wielen M, Van Damme P. Pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in special populations: a review of data from the Rotavirus Efficacy and Safety Trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Jul;27(7):495-501. Epub 2008 Mar 20. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.