

Impacto de la vacunación en recién nacidos prematuros ≤ 32 semanas de edad gestacional y/o con peso ≤ 1.500 g

Txertaketaren inpaktua jaioberri goiztiarren ≤ 32 asteko haurdunaldia eta/edo pisua ≤ 1500 g

P. Bello Aranda, B. Ramos Lacuey, P.M. Roncal Vázquez, R. Manso Ruiz de la Cuesta, G. Sierra Colomina, A. Oliver Olid

Hospital Universitario de Navarra. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

LABURPENA

Sarrera: Paziente goiztiarrak bereziki bulnearableak dira infekzioak izateko; beraz, garrantzitsua da lehen txertaketa ez atzeratzea, eta txertoak adin kronologikoaren arabera ematea. Hala ere, paziente horien kontrako erreakzio gehiago objektibatu dira.

Helburuak: Jaioberri goiztiarren txertaketaren ondorengo kontrako erreakzio larriak eta horiei lotutako arrisku-faktoreak ebaluatzea, eta immunizazioan Bexsero® eta Rotarix® txertatzek duen eragina aztertzea.

Metodoak: 41 hilabeteko atzera begirako behaketa-azterketa, LPZ ≤ 32 aste eta ≤ 1500 g-ko historia klinikoen analisiarekin. Neonatologiako egonaldian 2 hilabeteko txertoak eman zitzaizkien.

Emaitzak: Pazienteen % 50ek kontrako erreakzioak izan zituzten, eta % 14,5ek larriak. Arrisku-faktore esanguratsuen artean, hauek zeuden: haurdunaldia txikiagoa izatea, jaiotzean pisua izatea eta bronkio-biriketako displasia izatea. Ez zen erreakzio larrien gorakada esanguratsurik aurkitu Bexsero® eta Rotarix® ekin.

Ondorioak: Haurdunaldian adin gutxien eta jaiotzean pisu gutxiago duten LPZek erreakzio larriak izateko joera handiagoa dutenez, txertoa jarri ondoren paziente horiek monitorizatzea gomendatzen da.

RESUMEN

Introducción: Los pacientes prematuros son especialmente vulnerables para padecer infecciones, por lo que es importante no demorar la primovacunación, administrando las vacunas conforme a su edad cronológica. Sin embargo, se han objetivado mayor número de reacciones adversas en estos pacientes.

Objetivos: Evaluar las reacciones adversas graves tras la vacunación en recién nacidos prematuros (RNPT) y los factores de riesgo asociados, además de analizar el impacto de la inclusión de Bexsero® y Rotarix® en la inmunización.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de 41 meses, con análisis de historias clínicas de RNPT ≤ 32 semanas y ≤ 1.500 g, a quienes se administraron vacunas corres-

pondientes a los 2 meses de edad durante su estancia en neonatología.

Resultados: Se identificaron reacciones adversas en el 50% de los pacientes, siendo graves en el 14,5%. Los factores de riesgo significativos incluían menor edad gestacional, peso al nacer y padecer displasia broncopulmonar. No se encontró un aumento significativo de reacciones graves con Bexsero® y Rotarix®.

Conclusiones: Los RNPT con menor edad gestacional y peso al nacimiento son más propensos a reacciones graves, por lo que se recomienda monitorización tras la vacunación en estos pacientes.

Palabras clave: Recién nacidos prematuros (RNPT); Vacunación; Reacciones adversas vacunales (RAM); Apneas; Bradicardias; Prematuridad; Rotavirus; Meningococo B.

INTRODUCCIÓN

Se considera recién nacido prematuro (RNPT) a aquel que nace con menos de 37 semanas de gestación, y en España suponen entre un 7-10% de los recién nacidos^(1,2). En los últimos años ha aumentado la incidencia hasta el 36%, debido entre otros al estrés, la edad materna avanzada, la comorbilidad materna y el aumento de embarazos múltiples que conllevan las técnicas de reproducción asistida⁽²⁾.

En los RNPT menores de 32 semanas y menores de 1.500 g es donde se observa una mayor morbilidad, especialmente en los menores de 28 semanas y menores de 1.000 g⁽¹⁻³⁾.

Estos pacientes son especialmente vulnerables a las infecciones debido, tanto a la inmadurez de las barreras mucocutáneas y del sistema inmunológico, como a la menor transferencia de anticuerpos maternos (IgG) a través de la placenta que comienza a partir de la semana 17, igualándose a los de la madre entre las semanas 32-36^(2,3). Por otra parte, también está influenciada por la menor tasa de lactancia materna, por los tratamientos (antibioterapia, corticoides) y las morbilidades secundarias a la prematuridad (displasia broncopulmonar, desnutrición, etc.)^(2,3). Durante los dos primeros años de vida el riesgo de infecciones

por bacterias capsuladas, como neumococo y *Haemophilus influenzae* tipo b, es mayor en los prematuros que en los nacidos a término⁽³⁾.

Lo comentado en el párrafo anterior hace que la vacunación en estos pacientes sea fundamental, debiendo realizarse de acuerdo a su edad cronológica (independientemente de su edad gestacional y su peso al nacimiento) evitando demoras, salvo si la situación clínica no lo permite⁽¹⁻⁴⁾.

Los RNPT menores de 28 semanas y menores de 1.500 g^(3,5) presentan mayor riesgo de presentar apneas y bradicardias autolimitadas durante las 48-72 horas tras la inmunización^(3,4).

Desde abril del 2019 se recomienda que los RNPT, siempre que su condición clínica lo permita, reciban la vacunación frente al RV (Rotavirus; *Rotarix*®) sin retrasos, incluso durante la hospitalización si así fuese necesario dado que existe bajo riesgo de diseminación e infección nosocomial cuando la vacunación se realiza en las unidades neonatales⁽⁶⁾.

Las actualizaciones del calendario vacunal en los últimos años incluyen que desde 2021 la primovacuna frente a meningococo B (*Bexsero*®) se realiza a los 2 meses (junto con el resto de las vacunas) en vez de a los 3 meses de forma aislada^(1,7). Previamente, se describió un incremento de estos eventos adversos, recomendando separar *Bexsero*® (nivel de evidencia IV) al menos 15 días del resto de las vacunas en los recién nacidos más inmaduros⁽⁸⁾.

Se decidió realizar un estudio observacional tras constatar diversas reacciones adversas con la vacunación (RAM) en esta población. El objetivo principal del estudio fue analizar la presencia de reacciones adversas graves, así como los factores de riesgo de padecerlas. Por otra parte se estudió si la inclusión de *Bexsero*® y *Rotarix*® en esta población suponía un incremento de las reacciones adversas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo para evaluar las RAM producidas tras la administración de las vacunas correspondientes a los 2 meses edad según el calendario vacunal vigente. La muestra se obtuvo por muestreo consecu-

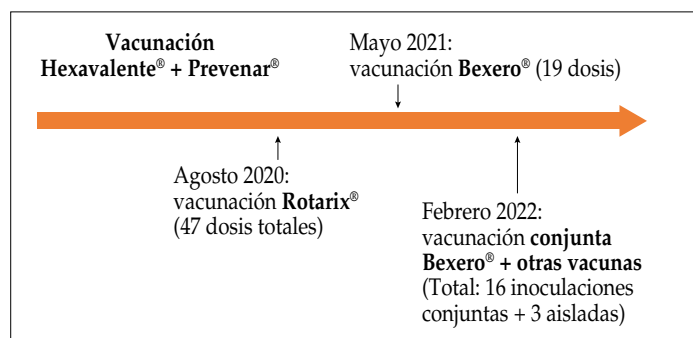


Figura 1. Actualización del calendario vacunal en la Unidad de Neonatología y dosis de vacunas administradas.

tivo de todos los RNPT ≤ 32 semanas y ≤ 1.500 g que recibieron la primovacuna de los 2 meses ingresados en la Unidad de Neonatología durante 41 meses (enero 2020-mayo 2023).

Se recogieron datos retrospectivos mediante la revisión de las historias clínicas, y se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 25.0. Se recogieron las siguientes variables por cada paciente: sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, tipo de parto, causa de la prematuridad, administración prenatal de corticoides y sulfato de magnesio y comorbilidades (displasia broncopulmonar, sepsis, retinopatía, enterocolitis, ductus persistentes, etc.). También se recogieron los datos referentes al soporte respiratorio recibido durante el ingreso en neonatología: cafeína, necesidad de ventilación, tipo y duración de la terapia y necesidades de FiO_2 . Se recogieron las siguientes variables relacionadas con la vacunación: días de vida y edad gestacional corregida a la que se administraron las vacunas, vacunas administradas, horas postvacunación en la que aparecieron las reacciones adversas y tiempo de recuperación, necesidad de paracetamol y/o antibioterapia, procesos intercurrentes y valor de la proteína C reactiva (PCR) en caso de realización. En todos los pacientes se analizó la presencia o no de algún tipo de repercusión a nivel clínico, diferenciándolos en "RAM graves" en aquellos pacientes que presentaron inestabilidad respiratoria y/o hemodinámica, y precisaron reinicio o incremento de soporte respiratorio y "RAM leves" en aquellos que presentaron fiebre o febrícula, irritabilidad o patrón periódico sin repercusión; y "no RAM" en aquellos que no presentaron ninguna RAM.

Se calcularon frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas. La

normalidad de las variables cuantitativas fue establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y fueron descritas como media $\pm$ desviación estándar (DE). Por su parte, las variables cualitativas fueron descritas mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías. En el análisis univariante se emplearon la prueba chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher para comparar variables cualitativas. Los datos cuantitativos se analizaron mediante la comparación de medias con la prueba t de Student para muestras independientes o la U de Mann-Whitney. El nivel de significación se estableció, para todas las pruebas, en una $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el periodo estudiado ingresaron en nuestra unidad 156 RNPT ≤ 32 semanas y/o ≤ 1.500 g. De los cuales 147 continuaban vivos a los dos meses de edad, permaneciendo ingresados en la unidad 55 (37%) donde fueron vacunados. Se administraron un total de 169 dosis vacunales con un total de 62 actos.

En la figura 1 se recoge la actualización del calendario vacunal en la unidad de neonatología y dosis de vacunas administradas. Durante los primeros meses del estudio se administraban a los 2 meses las vacunas Hexavalente® y la del Neumococo 13, *Prevenar*®. En agosto de 2020 se inició la vacunación con rotavirus con *Rotarix*®. En mayo de 2021, se comenzó la inoculación de Meningococo B (*Bexsero*®), inoculándose esta última de forma aislada hasta febrero de 2022 que se comenzó a administrar de forma conjunta con otras vacunas.

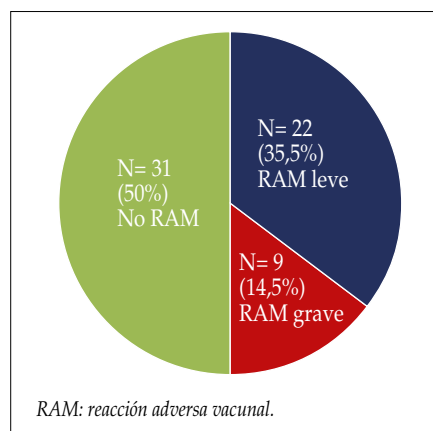


Figura 2. Actos vacunales (N= 62) y proporción de RAM objetivadas.

El 50% (n= 31 actos vacunales) no presentaron RAM, el 33,5% (n= 22) RAM leve y el 14,5% (n= 9) RAM grave (Fig. 2). Las RAM graves aparecieron tras la administración de *Infanrix*[®] y *Prevenar*[®] +/- *Bexxero*[®] +/- *Rotarix*[®] así como *Bexxero*[®] de forma exclusiva. Las RAM graves se registraron una media de 13 horas tras la vacunación (7-24 horas), precisando los pacientes un tiempo de recuperación a su situación basal de 35,2 horas (DE $\pm 29,7$). Las RAM graves consistieron en inestabilidad respiratoria precisando incremento del soporte respiratorio o reinicio del mismo: 1 intubación endotraqueal, 1 reinicio ventilación no invasiva, 5 reinicio o aumento de la oxigenoterapia de alto flujo y 2 oxigenoterapia convencional. En el paciente intubado se sospechó una infección respiratoria intercurrente por lo que se inició antibioterapia, que también se inició en otro paciente. Se estudió la PCR en 4 pacientes con una media 30 mg/L (DE $\pm 3,16$).

En la tabla 1 se recoge el análisis univariante de las variables cuantitativas de los pacientes que presentaron RAM grave y los que no los han presentado (se analizan como grupo único los pacientes sin RAM y con RAM leve). La edad media de vacunación de los RNPT que presentaron RAM grave fue de 74,6 días (DE $\pm 21,1$), mientras que en los que no presentaron RAM grave, fue a los 63,7 (DE $\pm 6,8$) (p 0,11). No se observaron diferencias significativas de la EG corregida en el momento de la vacunación. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional entre los que presentaron RAM

TABLA 1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS DE LOS PACIENTES QUE PRECISARON RAM GRAVE Y LOS QUE NO LOS HAN PRESENTADO.

RAM	RAM grave	No RAM-leve	p
EG	182,1 DE $\pm 9,6$	196,5 DE $\pm 12,8$	0,002
Peso	676 DE $\pm 147,3$	1.004,5 DE $\pm 199,7$	< 0,001
FiO ₂ edad vacunación	27 DE $\pm 4,2$ (n= 2)	27,1 DE $\pm 11,7$ (n= 10)	0,273
Días vacunación	74,6 DE $\pm 21,1$	63,7 DE $\pm 6,8$	0,110
EG vacunación	256 DE $\pm 17,9$	260,75 DE $\pm 12,6$	0,271

RAM: reacción adversa vacunal; EG: edad gestacional; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; DE: desviaciones estándar.

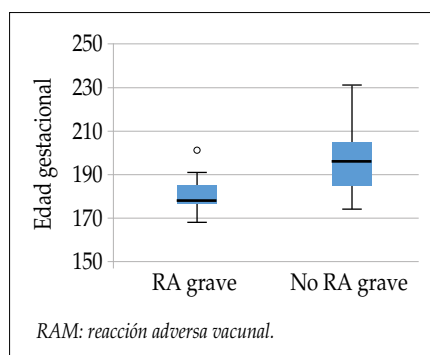


Figura 3. Comparativa de edad gestacional en días entre los pacientes que presentaron RA grave y los que no las presentaron, con diferencias estadísticamente significativas (p 0,002).

grave y el resto (182,1 DE $\pm 9,6$ vs 196,5 DE $\pm 12,8$ días; p 0,002) (Fig. 3) y también en el peso al nacimiento (676 DE $\pm 147,3$ vs 1004,5 DE $\pm 199,7$ g; p < 0,001) (Fig. 4). Así, todos los pacientes que presentaron reacciones adversas graves fueron < 29 semanas de edad gestacional con peso al nacimiento < 1.000 g, siendo el 66,7% ≤ 26 SEG y < 750 g.

En la tabla 2 se muestra el análisis comparativo de las variables cualitativas entre los pacientes que presentaron RAM grave y los que no presentaron RAM grave. Se observó que el 77,8% de los RNPT con RAM grave presentaban DBP moderada-grave frente al 20,8% de los pacientes con RAM leve o no RAM, siendo esta diferencia significativa (p 0,002) (Figs. 5 y 6). También se estudió la edad media de vacunación, la edad gestacional corregida, la posible influencia del soporte respiratorio, la FiO₂ y el tratamiento con cafeína, en el momen-

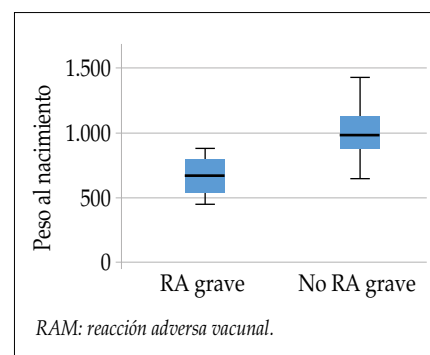


Figura 4. Comparativa de peso al nacimiento en gramos, entre los pacientes que presentaron RA grave y los que no las presentaron, con diferencias estadísticamente significativas (p < 0,001).

to de vacunación, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas.

Por otra parte, se analizó el impacto de la inclusión de *Bexxero*[®] y *Rotarix*[®] en la vacunación de los pacientes prematuros. Se observaron un 44,7% RAM cuando los actos vacunales incluían *Rotarix*[®] vs 66,7% cuando esta no estaba incluida (p 0,235). Se objetivaron 68,4% RAM cuando esta incluía *Bexxero*[®] vs 41,9% (p 0,097). Tampoco se encontraron diferencias entra la administración de *Bexxero*[®] solo o conjuntamente con otras vacunas, ni en cuanto al número de reacciones adversas ni la gravedad de las mismas. Además, se observó que desde que se inició la administración conjunta de *Bexxero*[®] con el resto de vacunas la administración de *Bexxero*[®] se realiza más precozmente, a los 64,1 días (DE $\pm 7,6$) frente a 80,7 días (DE $\pm 12,4$ días) cuando se realizaba de forma aislada (p 0,005).

TABLA 2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS DE LOS PACIENTES QUE PRECISARON RAM GRAVE Y LOS QUE NO LOS HAN PRESENTADO.

RAM	RAM grave	No RAM-leve	p
EG menor igual 29 semanas	9/9 (100%)	45/53 (83,3%)	0,590
< 1.000 g	9/9 (100%)	28/53 (75,6%)	0,008
Varones	5/9 (55,6%)	25/53 (47,1%)	0,728
DBP	9/9 (100%)	44/53 (83%)	0,333
DBP moderada-grave vs DBP leve o no DBP	7/9 (77,8%)	11/53 (20,8%)	0,002
Soporte VNI-OAF durante vacunación	3/9 (33,3%)	15/53 (28,3%)	0,711
Necesidad FiO ₂ durante la vacunación	2/9 (22,2%)	8/53 (15,1%)	0,629
Cafeína durante la vacunación	4/9 (44,4%)	11/53 (20,7%)	0,201

RAM: reacción adversa vacunal; EG: edad gestacional; DBP: displasia broncopulmonar; VNI: ventilación no invasiva; OAF: oxigenoterapia de alto flujo; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.

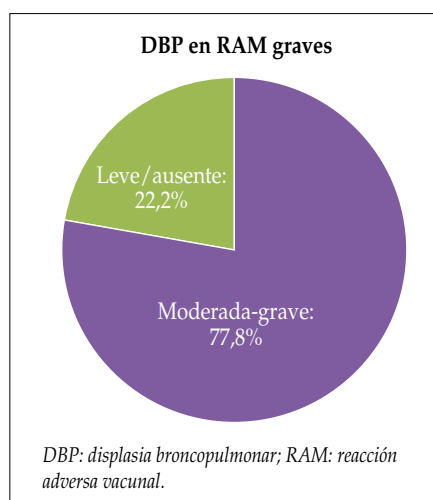


Figura 5. Porcentaje de pacientes con displasia broncopulmonar, y grado de la misma, agrupados en dos grupos: No DBP o DBP leve y DBP moderada o grave, en los pacientes que presentaron RAM graves.

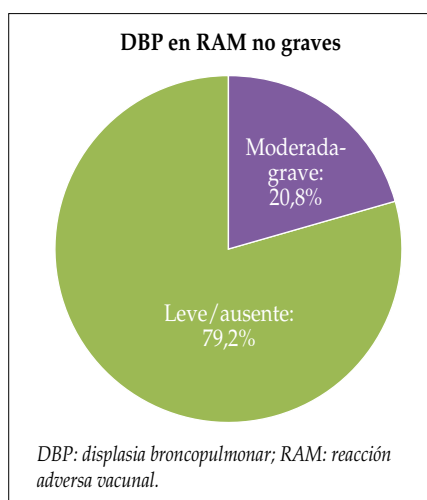


Figura 6. Porcentaje de pacientes con displasia broncopulmonar, y grado de la misma, agrupados en dos grupos: No DBP o DBP leve y DBP moderada o grave, en los pacientes que no presentaron RAM graves.

Finalmente, se utilizó más paracetamol en los pacientes que recibieron Bexero® (52,6%) frente a los que no lo recibieron (17,5%) (p 0,012).

DISCUSIÓN

Los prematuros son una población de riesgo que presenta mayor susceptibilidad para sufrir infecciones y a su vez más riesgo de RAM con la administración de las vacunas. Aunque estas RAM son transitorias, pueden llegar a ser graves, acarreando inestabilidad

respiratoria con necesidad de aumento de soporte respiratorio y otras implicaciones clínicas. No debemos olvidar el impacto emocional que estos eventos producen en las familias y en el personal sanitario. Aunque es prioritario no demorar la inmunización en esta población en ocasiones no poseen la estabilidad clínica suficiente para administrarlas a los dos meses de edad cronológica.

Los pacientes menores de 32 semanas incluyen los RNPT muy prematuros (de la 28-32 semanas) y los prematuros extremos (menores de 28 semanas), grupos con riesgos y pronósticos diferentes. Además de la edad

gestacional y el riesgo al nacimiento existen otros factores pronósticos que afectan a la evolución individual de cada paciente⁽²⁻⁴⁾. Por ello consideramos de interés conocer los factores de riesgo de RAM con la administración de las vacunas en esta población para en la medida de lo posible adecuar los protocolos en estos pacientes sin demorar la vacunación en los pacientes de menos riesgo y prestar especial atención y recursos a los más vulnerables.

En nuestro estudio los pacientes con menos edad gestacional, peso al nacimiento y con displasia broncopulmonar moderada o grave presentaron más riesgo de RAM grave con la administración de las vacunas. Con los datos obtenidos en el estudio desde septiembre de 2023 los prematuros menores de 29 semanas de edad gestacional y con peso < 1.000 g reciben la vacunación de los dos meses durante su estancia en neonatología con monitorización durante 48 horas. Posteriormente los pacientes que presentan RAM grave con la primovacunación son ingresados a los 4 meses para administrar las vacunas con monitorización durante 24 horas en planta de hospitalización de pediatría.

Por otra parte, en nuestra unidad, a nivel estadístico, no parece que la inclusión tanto de Bexero® como de Rotarix®, haya producido un incremento en el número de reacciones adversas. Sin embargo, según la bibliografía, Bexero® produce mayor número de RAM graves en prematuros, por ello, en aquellos que presenten una situación basal más delicada y continúan ingresados en la unidad neonatal se valora la administración de forma separada. La administración de paracetamol de forma más frecuente con la vacunación de Bexero® frente al resto de las vacunas se debe a una recomendación de administración del mismo de forma profiláctica previo a la inoculación de esta vacuna 11, que actualmente está en desuso.

Como limitaciones del estudio nos encontramos el pequeño tamaño muestral por lo que creemos de interés realizar estudios multicéntricos sobre la vacunación en esta población, así como evaluar la efectividad del protocolo de vacunación en nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité Asesor de Vacunas AEP. Manual de inmunizaciones: actualización de las vacunaciones de los prematuros. 13 julio 2023. Disponible en: <https://vacunasaep.org>.
2. Ministerio de Sanidad. Vacunación en prematuros. [Internet]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/enfermedades/docs/Vacunacion_Prematuros.pdf.
3. Comité Asesor de Vacunas e Inmunizaciones (CAV-AEP). Inmunizaciones en niños prematuros. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene 2024. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-10>.
4. Asociación Nacional de Vacunación. Decálogo para la vacunación de los prematuros. Disponible en: https://www.andavac.es/wp-content/uploads/infografias/Decalogo_prematuro.pdf.
5. Bohnhorst B, Weidlich C, Peter C, Böhne C, Kattner E, Pirr S. Cardiorespiratory events following the second routine immunization in preterm infants: risk assessment and monitoring recommendations. *Vaccines*. 2021; 9: 909. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080909>
6. Álvarez Aldeán J, Ares Segura S, Díaz González C, Montesdeoca Melián A, García Sánchez R, Boix Alonso H, Moreno-Pérez D, en representación de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) y del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Recomendaciones para la vacunación frente al ROTAVirus de los recién nacidos PREMaturos (ROTAPREM). *An Pediatr (Barc)*. 2019; 91(3): 205. e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.06.001>.
7. Comité Asesor de Vacunas AEP. Vacunación del rotavirus en prematuros en España. 21 septiembre 2022. Disponible en: <https://vacunasaep.org>.
8. Comité Asesor de Vacunas. Sociedad Española de Pediatría. Meningococo. Vacunas AEP. 2024. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/pregunta-al-cav/meningococo>
9. Grupo de Seguimiento de la Sociedad Española de Neonatología. Protocolo de seguimiento para recién nacido menor de 1.500 g o menor de 32 semanas de gestación. Madrid: Sociedad Española de Neonatología; 2017.
10. Iofrío de Arcea A, Álvarez García FJ, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Nirsevimab y otras estrategias para la prevención de la infección por VRS. *An Pediatr (Barc)*. 2023; 99: 221-310. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.09.008>.
11. Comité Asesor de Vacunas AEP. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y adolescencia, temporada 2023-2024. 18 septiembre 2023. Disponible en: <https://vacunasaep.org>.
12. Dubus M, Ladhani S, Vasu V. Prophylactic Paracetamol After Meningococcal B Vaccination Reduces Postvaccination Fever and Septic Screens in Hospitalized Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(1): 78-80. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002507>.