

Vacunación en prematuros

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones

Noviembre 2019



Elaboración y revisión del documento

Elaboración del documento

Grupo de trabajo Vacunación en prematuros:

- **Aurora Limia Sánchez**, Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Microbiología y Parasitología Clínica. Jefa de Área de Programas de Vacunación. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS).
- **José Antonio Navarro Alonso**, Licenciado en Medicina y Cirugía, Especialista en Pediatría. Jefe del Servicio de Prevención. Responsable del Programa de Vacunación de la Región de Murcia.
- **Luis Carlos Urbiztondo Perdices**, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Inmunología y en Medicina Preventiva y Salud Pública. Jefe de Servicio de Medicina Preventiva. Agencia de Salud Pública de Cataluña.
- **David Moreno Pérez**, Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Pediatría y sus Áreas Específicas. Infectología Pediatría e Inmunodeficiencias, UGC de Pediatría, Hospital Materno-Infantil de Málaga. Plan Estratégico de Vacunaciones. Junta de Andalucía.
- **José Antonio Taboada Rodríguez**, Licenciado en Medicina y Cirugía, Jefe del Servicio de control de enfermedades transmisibles. Consejería de Sanidad de Galicia.
- **José María Arteagoitia Axpe**, Licenciado en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Jefe de Servicio de Vigilancia y Vacunas. Gobierno Vasco.
- **Antònia Galmés Truysols**, Licenciada en Medicina y Cirugía. Coordinadora de vacunas. Gobierno de las Islas Baleares.

Coordinación del grupo de trabajo y del documento: Aurora Limia Sanchez. Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. MSCBS.

Los miembros del grupo de trabajo han realizado declaración de intereses en relación con los temas tratados en este documento.

Revisión

- **Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.** Revisado el 31 de octubre de 2019. **Aprobado** el día 8 de noviembre de 2019.
- **Revisado por las siguientes Asociaciones de Profesionales / Sociedades Científicas:**
 - Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP)
 - Sociedad Española de Neonatología (SE-Neo)
 - Asociación Nacional de Enfermería y Vacunas (ANENVAC)
- **Comisión de Salud Pública.** Revisado y **aprobado** el 14 de noviembre de 2019.

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo vacunación en prematuros de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en prematuros. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, noviembre 2019.

Contenido

Elaboración y revisión del documento.....	2
Contenido.....	3
Acrónimos utilizados.....	3
Resumen ejecutivo.....	4
<i>Executive summary</i> -	4
1. Introducción.....	5
2. Tosferina	6
3. Hepatitis B.....	8
4. Enfermedad invasiva por bacterias capsuladas	9
5. Rotavirus	11
6. Gripe.....	13
7. Seguridad de las vacunas	14
8. Recomendaciones	15
9. Bibliografía	16

Acrónimos utilizados

ACIP	Comité Asesor de Vacunaciones de los CDC de EEUU (<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
AgHBs	Antígeno de superficie del VHB
Anti-HBc	Anticuerpos frente al antígeno <i>core</i> del VHB
Anti-HBs	Anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB
CCAA	Comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla
CDC	Centros de Prevención y Control de Enfermedades de EEUU (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
dTpa	Vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina acelular con baja carga antigénica
ECDC	Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EG	Edad gestacional
EEUU	Estados Unidos de América
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (<i>European Medicines Agency</i>)
EMI	Enfermedad meningocócica invasora o invasiva
ENI	Enfermedad neumocócica invasora o invasiva
FHA	Hemaglutinina filamentosa
FT	Ficha técnica
HA	Hepatitis A
HB	Hepatitis B
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
IC95%	Intervalo de confianza 95 %
INE	Instituto Nacional de Estadística
MenC	Vacuna meningocócica conjugada frente a serogrupo C
MSCBS	Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	<i>Odds ratio</i>
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RNP	Recién nacido prematuro
TP	Toxina pertussis
TIV	Vacuna antigripal inactivada trivalente
TV	Vacuna triple vírica (frente a sarampión, rubeola y parotiditis)
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UE	Unión Europea
VNC	Vacuna neumocócica conjugada
VNC13	Vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos
VHB	Virus de la hepatitis B
VPI	Vacuna de poliovirus inactivada

Resumen ejecutivo

La población con antecedente personal de prematuridad, es decir, nacida antes de la semana 37 de gestación, tiene mayor riesgo de sufrir ciertas enfermedades inmunoprevenibles, sobre todo si el nacimiento es anterior a la semana 28, y este riesgo perdura hasta aproximadamente los 24 meses de edad.

Con el objetivo de realizar recomendaciones específicas para este grupo de población, se ha revisado la evidencia de la vacunación en la prevención de enfermedades que suponen mayor riesgo, su seguridad, así como las recomendaciones realizadas en países de nuestro entorno. En concreto, se ha evaluado la vacunación frente a tosferina, hepatitis B, enfermedad invasiva por bacterias capsuladas, rotavirus y gripe.

Se recomienda la vacunación de los prematuros según la edad cronológica, sin tener en cuenta el peso al nacer ni la edad gestacional. Se utilizará la misma pauta de vacunación que en nacidos a término, siendo de enorme importancia la vacunación “en tiempo” y comenzando el mismo día que se cumplen los dos meses de edad o lo antes posible tras ese momento. Se introduce la vacunación frente a rotavirus en este grupo de población y la vacunación anual frente a la gripe en los nacidos antes de la semana 32 de gestación. Además, para proteger a los recién nacidos durante los primeros meses de vida, es fundamental la vacunación de embarazadas frente a la gripe en cualquier trimestre de gestación y frente a la tosferina a partir de la semana 27 de gestación (ver detalles en el apartado de recomendaciones).

Executive summary

“Vaccination of preterm infants”. Technical Advisory Committee on Immunization Programme and Registries.

Preterm infants, who are those born before the 37th week of gestation, have a higher risk of suffering certain vaccine preventable diseases, especially when born before the 28th gestational week. This risk lasts up to approximately they are 24 months old.

With the objective of making specific recommendations for this population, the evidence of prevention of these diseases by vaccination, its safety and the recommendations made in other neighboring countries, have been reviewed. Specifically, immunization against pertussis, hepatitis B, invasive disease by encapsulated bacteria, rotavirus and influenza has been assessed.

Vaccination of preterm infants is recommended according to their chronological age, using the same schedules as recommended for full-term infants, without correcting for prematurity and regardless of birth weight. It is highly important the timely vaccination beginning on the same day as two months of age or as soon as possible after that date. Vaccination against rotavirus is introduced in this population group and annual vaccination against influenza in those born before the 32nd week of gestation. In addition, in order to protect newborns during the first months of life, the immunization of pregnant women against influenza in any trimester of pregnancy and against pertussis from week 27 of gestation is essential (see details in the recommendations section).

1. Introducción

Se consideran recién nacidos prematuros (RNP) a los nacidos con menos de 37 semanas de edad gestacional (EG), estimándose en España alrededor del 7 % de los recién nacidos, aproximadamente 28 000 al año, con un aumento del 36 % desde 1996¹. El estrés laboral, el retraso de la maternidad, los problemas de salud en la madre y el aumento de partos múltiples son las causas identificables fundamentales de ese aumento².

La mayor morbilidad y mortalidad en los RNP se observa en los nacimientos con EG entre 28 y 32 semanas (muy prematuros) y, sobre todo, con menos de 28 semanas (prematuros extremos), que suponen en conjunto un 1 % de todos los nacimientos (4300 al año aproximadamente³), así como los RNP con muy bajo peso (menos de 1500 g). En la actualidad, en nuestro medio, el 95 % de los RNP con ≥ 28 semanas de EG sobrevive, mientras que aquellos con prematuridad extrema y peso < 1500 gr lo hacen en el 73 %³.

La especial vulnerabilidad a las infecciones en los RNP es mayor a menor EG y peso, incluyendo algunas inmunoprevenibles, como tosferina, gripe y enfermedad neumocócica invasiva (ENI)^{4,5}, que incluso parece mantenerse durante los primeros años de vida⁵. Entre las razones que pueden explicar esta susceptibilidad a las infecciones se incluye la inmadurez de las barreras cutáneo-mucosas, la inmadurez del sistema inmunitario (con una menor respuesta a antígenos polisacáridos capsulares), la menor transferencia de anticuerpos maternos (que comienza alrededor de la semana 17 de gestación, igualándose las concentraciones en la madre y el feto entre las semanas 32 y 36⁶), la menor tasa de lactancia materna y las patologías y tratamientos acompañantes a la prematuridad (desnutrición, neumopatía, el tratamiento prolongado con esteroides, la hospitalización prolongada, etc.)^{4,7}. Otros factores contribuyentes pueden ser la presencia de hermanos de corta edad entre los convivientes y el bajo nivel socioeconómico^{2,4}.

La respuesta inmune de los RNP a las vacunas puede ser inferior a la de nacidos a término, sobre todo en aquellos con EG menor de 28 semanas o peso inferior a 1500 g, probablemente debido a una respuesta de linfocitos Th1 reducida y un desequilibrio Th1/Th2⁴. Sin embargo, en general, se alcanzan concentraciones protectoras de anticuerpos a todos los antígenos vacunales al completar la primovacunación. Si bien la mayoría de estudios publicados son con pautas 3+1, los países con esquemas 2+1 no han comunicado diferencias en la efectividad vacunal según la EG. La respuesta inmune en los RNP es similar a la obtenida en los nacidos a término para las vacunas DTP, DTPa, poliovirus 1 y 2, neumococo y meningococo, pero inferior para hepatitis B, Hib y poliovirus 3⁴. Por el momento, su impacto clínico real se desconoce, sobre todo en RNP de EG < 32 semanas y, aún más, en los < 28 semanas o < 1500 g. La información sobre la protección a largo plazo otorgada por estas vacunas es escasa, aunque los datos disponibles sugieren que a partir del segundo año de vida adquieren memoria inmunológica adecuada y que lograrían una protección adecuada, similar a la observada en los nacidos a término^{8,9,10}.

Todas estas razones expuestas previamente determinan la prioridad de vacunar a esta población de manera óptima. En ausencia de contraindicaciones, se recomienda iniciar la vacunación de RNP a la edad cronológica correspondiente, es decir, a los 2 meses, independientemente de la EG o el peso^{11,12}. Sin embargo, es frecuente que se produzcan retrasos en la vacunación de los RNP, sobre todo en los primeros 6 meses de vida, por diferentes razones, como la frecuencia de patología intercurrente que contraindica temporalmente la vacunación y el temor o desconocimiento sobre la seguridad y reactogenicidad de las vacunas en esta población^{13,14}.

En el documento de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones de 2016, "Revisión del calendario de vacunación"¹² se recomienda la vacunación de los recién nacidos con prematuridad según la edad cronológica, con el mismo esquema que en los nacidos a término.

Teniendo en cuenta la preocupación que suscita la vacunación en el manejo de prematuros por parte del personal sanitario, se revisa en este documento la evidencia sobre estrategias y esquemas de vacunación, con especial atención a la prevención de tosferina, hepatitis B, enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b, meningococo y neumococo, rotavirus y gripe, por la mayor morbilidad y mortalidad de estas

enfermedades y por la peor respuesta inmune a algunas de las vacunas. Además, se presenta un apartado sobre la seguridad de las vacunas en este grupo de población.

En este documento no se abordan otras medidas de inmunoprevención, como la utilización de anticuerpos monoclonales.

2. Tosferina

Los lactantes nacidos prematuramente tienen un mayor riesgo de padecer tosferina y de que la enfermedad sea más grave debido a su inmadurez inmunitaria y a la transferencia incompleta de anticuerpos maternos^{15,16,17,18}.

La estrategia actual de prevención de la tosferina en recién nacidos, tanto en prematuros como a término, en ausencia de una protección comunitaria adecuada¹⁹, se fundamenta en dos pilares básicos: la inmunización activa del lactante y, por otro, en la inmunización pasiva mediante la vacunación de la embarazada.

Inmunización activa. Aunque no se ha establecido un patrón serológico subrogado de protección, se dispone de varias experiencias que han analizado la respuesta inmune en lactantes prematuros. En menores de 32 semanas (EG media de 28,5 semanas) la respuesta inmune IgG a los componentes de una vacuna combinada que incluía cinco antígenos de tosferina fue similar a la alcanzada en nacidos a término, tras una pauta acelerada de vacunación a los 2, 3 y 4 meses²⁰. Investigadores españoles encontraron hallazgos similares tras la recepción de la tercera dosis de una vacuna hexavalente de tres componentes de tosferina administrada en pauta 2, 4 y 6 meses, al comparar las respuestas en prematuros con EG comprendida entre las semanas 24 y 36 con las observadas en nacidos a término. Las tasas de seropositividad tras la vacunación fueron al menos del 98,9 % tanto en prematuros como en nacidos a término²¹. Una vacuna combinada, DTPa-HB con tres componentes de tosferina administrada con un esquema de vacunación de 3, 5 y 11 meses en 34 prematuros con EG media de 32 semanas, produjo seroconversión a los tres componentes de la tosferina en todos ellos menos en uno tras las series primarias y en todos ellos tras la dosis de recuerdo. Tras las series primarias se constató una menor media geométrica de los títulos de anticuerpos en los prematuros respecto de los nacidos a término, que desapareció, excepto para la pertactina, tras la dosis de recuerdo²². Tras la administración de una vacuna acelular de dos componentes de tosferina en pauta de 2, 3 y 4 meses a prematuros con EG media de 30,8 semanas, la media geométrica de anticuerpos frente a toxina pertussis (TP) y a hemaglutinina filamentosa (FHA) fue significativamente inferior en los prematuros, aunque en más del 82,6 % y del 93,5 % se multiplicaron por cuatro las concentraciones de anticuerpos, respecto a las basales, frente a FHA y TP, respectivamente²³.

En cuanto a la inmunidad celular generada tras la vacunación en prematuros, un estudio realizado en Bélgica con lactantes nacidos con menos de 31 semanas comprobó cómo persistía la inmunidad celular al año de edad en los primovacunados con vacuna hexavalente a los 2, 3 y 4 meses²⁴.

Es importante tener presente que, aunque para determinados antígenos la respuesta inmune al componente de tosferina pudiera ser inferior en prematuros, la vacuna es capaz de generar memoria inmunológica, puesta de manifiesto tras la administración de una dosis de recuerdo^{25,26}.

En relación a la efectividad de la vacuna acelular frente a la tosferina, un estudio realizado en Dinamarca¹⁶ comparó, tras un seguimiento de hasta los dos años de edad, la efectividad de una vacuna acelular monocomponente en lactantes de 20 a 36 semanas de gestación frente a los de 37 a 41 semanas en régimen 3, 5 y 12 meses. En los prematuros, la efectividad de la vacuna para una, dos y tres dosis fue del 45 %, 77 % y 90 %, respectivamente, y del 50 %, 85 % y 96 % en los nacidos a término, respectivamente ($p=0,3643$). Se observaron hallazgos similares en un estudio de cohortes en Noruega¹⁸, donde tras una pauta a los 3, 5 y 11-12 meses en prematuros (23 a 36 semanas) y en nacidos a término (≥ 37 semanas), la efectividad de la vacuna tras una o dos dosis para tosferina confirmada fue similar entre ambos grupos:

73,0 % y 80,1 % frente a 52,5 % y 81,9 %, respectivamente. Para las hospitalizaciones fue del 71,2 % y 93,8 % frente a 60,7 % y 90,6 %, respectivamente.

La mayoría de las autoridades sanitarias del mundo no abogan por un calendario específico de vacunación frente a la tosferina para prematuros, excepto las de Suiza²⁷ y solo para los de EG menor de 33 semanas, para los que recomiendan un esquema de tres dosis en primovacuna, en lugar de las dos dosis para niños no prematuros. Todas ellas coinciden en la vacunación en tiempo, esto es, a las 8 y 16 semanas de edad. Con el objetivo de alcanzar una protección precoz se recomienda, en algunos países, adelantar a las seis semanas la edad para recibir la primera dosis de vacuna^{18,28}.

Inmunización pasiva. El segundo pilar en la protección de prematuros frente a la tosferina reside en la vacunación de embarazadas con dTpa, de manera similar a la protección obtenida frente a la gripe o frente al tétanos neonatal. Esta estrategia se fundamenta en la existencia de transferencia de anticuerpos IgG a través de la placenta, alcanzando una alta correlación entre los niveles de anticuerpos de la gestante y los del recién nacido²⁹. Este paso de anticuerpos al feto comienza en el segundo trimestre de gestación, alrededor de la semana 17^{30,31}, con un pico de transferencia a partir de la semana 32³², igualando las concentraciones maternas entre las semanas 32 a 36, para sobrepasarlas en la semana 37⁶. Por otra parte, la vida media de los anticuerpos en el lactante es corta, no durando más allá de los 2 a 3 meses de vida³³.

Un estudio prospectivo realizado en Israel encontró un mayor título de anticuerpos y de mayor avidez frente a TP y FHA en cordón umbilical cuando las gestantes recibieron la vacuna entre las semanas 27 y 30, inclusive, que cuando se vacunaban con 32 o más semanas^{34,35}. En una línea similar, un estudio observacional y prospectivo en los Estados Unidos³⁶ que comparó la vacunación en el tercer trimestre con la no vacunación, encontró que las concentraciones geométricas medias de anticuerpos anti-PT eran mayores cuando la vacuna dTpa se administró entre las semanas 27 y 30. Resultados ligeramente diferentes encontró otro estudio observacional y prospectivo llevado a cabo en gestantes en Suiza³⁷ que comparó las concentraciones de anticuerpos en cordón según la EG (entre la semana 13 y la 41) en la que recibieron la vacuna dTpa. La concentración geométrica media de anticuerpos anti-PT y anti-FHA en el cordón umbilical alcanzaban su máximo cuando la vacunación tenía lugar entre las semanas 22 y 33.

Otro estudio observacional prospectivo estudió la cinética de anticuerpos frente a TP y FHA en prematuros de los que un 80 % y un 20 % tenían una EG entre 34 y 36 y entre 30 y 33 semanas, respectivamente³⁸. Se analizó la sangre de cordón de prematuros cuyas madres fueron vacunadas entre las semanas 13 a 25 o a partir de la semana 26. Tras la vacunación gestacional precoz, la relativamente baja transferencia de anticuerpos maternos se compensó con la mayor duración del tiempo total de la misma, lo que condujo a una gran concentración de anticuerpos en el feto. La aplicación práctica del estudio reside en que los nacidos con prematuridad entre las semanas 30 y 36 se beneficiarían de la vacunación de la gestante en el segundo trimestre de embarazo.

Estos estudios de la cinética de anticuerpos han condicionado el momento que los países han seleccionado para vacunar a las embarazadas. Así, en el Reino Unido, al inicio del programa de vacunación de embarazadas en 2012, se aconsejaba la administración entre las semanas 28 y 32 para pasar a recomendar, desde abril de 2016, la vacunación a partir de la semana 16³⁹. Desde entonces, la vacunación parece haber impactado positivamente en la incidencia de la enfermedad en los prematuros⁴⁰. En los Estados Unidos se aconseja vacunar entre las semanas 27 y 36, pero preferencialmente más próximo a la semana 27⁴¹ y en Australia la recomendación incluye desde la semana 20 a la 32²⁸ para intentar conseguir la protección frente a la tosferina también en prematuros⁴². En España se aconseja la administración de la vacuna dTpa entre las semanas de gestación 27-28 y 36 e, idealmente, entre las semanas 28 y 32⁴³.

En prematuros con EG <32 semanas que no se benefician de la transferencia pasiva de anticuerpos, la IgA secretora frente a TP y frente a FHA, presente en la leche materna hasta las ocho semanas, puede proporcionarles cierta protección^{34,44}. Como medida adicional de protección para los nacidos en prematuridad, se recomienda la vacunación del personal sanitario implicado en sus cuidados⁴⁵.

Recomendaciones

- A la vista de lo expuesto anteriormente no parece necesario modificar, para los prematuros, la actual pauta de vacunación 2+1, aunque es de capital importancia que se comience, en ausencia de contraindicaciones, en el momento de cumplir los dos meses de vida o lo antes posible tras ese momento.
- La estrategia para evitar o mitigar la tosferina en los 2-3 primeros meses de vida del lactante prematuro incluye la vacunación de embarazadas con dTpa a partir de la semana 27, pero preferentemente en la semana 27 o 28, incrementando en lo posible las coberturas actuales.

En embarazadas con alto riesgo de parto prematuro y clínicamente estables se puede valorar la vacunación a partir de la semana 20 de gestación.

3. Hepatitis B

La incidencia de hepatitis B en edad pediátrica en España es muy baja, debido al patrón epidemiológico de la infección en nuestro país y a la inclusión de la vacunación en el calendario desde los años 90. Persiste un cierto riesgo de infección perinatal, fundamentalmente por transmisión durante el parto en la descendencia de madres portadoras. Debido a la tolerancia inmunológica frente al virus de la hepatitis B (VHB), la infección en recién nacidos es asintomática en la práctica totalidad de los casos, pero el riesgo de persistencia de la infección es muy elevado, así como las complicaciones que pueden aparecer en los portadores crónicos como cirrosis o hepatocarcinoma. Por estos motivos, se recomienda el cribado de las gestantes y, en caso de infección, la profilaxis posexposición del recién nacido⁴⁶.

La respuesta a la vacuna de la hepatitis B administrada antes del primer mes de edad es inferior en los prematuros que en los nacidos a término. Desde los años noventa hay evidencia de que las tasas de seroconversión y los títulos de anticuerpos son proporcionales a la madurez del recién nacido^{47,48}. Aunque no hay un umbral concreto de EG o de peso al nacer que se correlacione con una respuesta de anticuerpos anti-HBs insuficiente tras la vacunación, clásicamente se ha utilizado este último para determinar la pauta de vacunación y se ha considerado como umbral para administrar una dosis adicional de vacuna un peso al nacer inferior a 2000 g. A partir del primer mes de vida los prematuros clínicamente estables tienen una respuesta a la vacunación que es comparable a la de los recién nacidos a término independientemente del peso inicial al nacer o la EG^{49,50}. La administración de vacuna hexavalente a los 2, 4 y 11 meses de edad, según la pauta indicada en el calendario común de vacunación, proporciona una protección adecuada contra la hepatitis B en los nacidos con prematuridad.

En la actualidad, en España se recomienda la vacunación inmediatamente posterior al nacimiento para el control de la infección perinatal por VHB en caso de que la gestante sea portadora de VHB, es decir que presente AgHBs(+), dada la alta capacidad infectiva del VHB en el entorno del embarazo-parto¹². La inmunoprofilaxis de la transmisión vertical desde una madre portadora, o desde madres sin control serológico del AgHBs, debe realizarse mediante la administración de vacuna de hepatitis B monocomponente e inmunoglobulina hiperinmune anti-hepatitis B (0,5 ml) administradas en lugares separados durante las primeras 12 horas de vida⁵¹. Se recomienda completar la pauta con vacuna hexavalente en las edades propuestas en el calendario de vacunación (2, 4 y 11 meses). Esta recomendación es válida tanto para los recién nacidos a término como para los nacidos con prematuridad y cumple los requisitos de las pautas utilizadas en los recién nacidos con un peso inferior a 2000 g: I) reciben un total de 4 dosis (en estos RN la dosis de nacimiento no se contabiliza como parte de la serie primaria estándar de 3 dosis que deben administrarse de acuerdo con el calendario de vacunación⁵²); II) la segunda dosis se administra a los dos meses de edad, con lo que cumple el intervalo mínimo de 4 semanas con similar inmunogenicidad; y III) la vacunación finaliza después de los 6 meses de edad. La última dosis, administrada a los 11 meses, actúa como refuerzo y producirá una respuesta superior que la de las pautas finalizadas a los 6 meses, ya que un mayor intervalo respecto a la dosis previa produce mayor concentración final de anticuerpos anti-HBs⁴⁹.

Recomendaciones

- Las recomendaciones de vacunación contra la hepatitis B actuales son válidas tanto para los nacidos a término como para los prematuros, que deben ser vacunados de acuerdo con el calendario de vacunación común vigente, es decir, a los 2, 4 y 11 meses de edad cronológica.
- En el caso de iniciarse la vacunación al nacimiento para evitar la infección perinatal por el virus de la hepatitis B en hijos o hijas de madre portadora o madre sin cribado prenatal, tras la recepción de la primera dosis de vacuna monocomponente de hepatitis B y de la inmunoglobulina hiperinmune anti-hepatitis B, que deben administrarse en las primeras 12 horas de vida, se continuará la vacunación con vacuna hexavalente, como en el resto de la población infantil, sin que sea preciso tener en cuenta el peso al nacimiento⁵³.

4. Enfermedad invasiva por bacterias capsuladas

La enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* o neumococo y *Neisseria meningitidis* o meningococo es más frecuente y causa mayor mortalidad en prematuros que en nacidos a término^{54,55}.

En general, hay pocos estudios sobre la efectividad de las vacunas frente a Hib, meningococo de serogrupo C y neumococo en prematuros, sobre todo con esquemas 2+1 en el caso de las dos primeras. Al igual que ocurre con otras vacunas, la respuesta inmune a las vacunas disponibles frente a enfermedades causadas por estos microorganismos es peor en prematuros que en nacidos a término y está influenciada por la EG y el peso al nacer^{4,56}.

Los prematuros tienen un riesgo incrementado de presentar enfermedad neumocócica invasiva (ENI) durante los dos primeros años de vida. En un estudio en Noruega se observó que la vacunación con la pauta recomendada en el momento del estudio, a los 3 y 5 meses, tenía impacto en la prevención de la enfermedad desde los 6 meses de edad, por lo que se recomendaba iniciar la vacunación antes de los 3 meses⁵. En Inglaterra, se realizó un análisis de los datos de vigilancia entre enero de 2013 y diciembre de 2016, detectando 517 casos de ENI en menores de un año de edad. Se observó mayor tasa de incidencia de ENI (49 frente a 17 por 100 000) y un mayor riesgo, estadísticamente significativo, de desarrollar esta enfermedad (razón de tasa de incidencia 2,87; IC95%: 2,28-3,59; $p < 0,001$) en prematuros con respecto a los nacidos a término, tanto por serotipos incluidos en las VNC como en los no incluidos. Tanto la incidencia como el riesgo de ENI fueron superiores en los prematuros con EG <28 semanas (150 por 100 000 y razón de tasas de 8,8; $p < 0,001$). Mientras que en los prematuros con EG entre 32 y 37 semanas la ENI ocurría con mayor frecuencia tras los 3 meses de edad, en aquellos con EG <32 semanas el riesgo de ENI era mayor en el primer mes de vida, particularmente en los dos primeros días de vida, lo que sugiere transmisión vertical durante el parto. Los serotipos vacunales causantes de ENI más frecuentes fueron el serotipo 3, seguido del 19A, que era lo esperable dada la menor respuesta a estos serotipos, y la mayoría de los casos eran niños no vacunados o con vacunación incompleta, ya fuera por edad o por retraso en la vacunación; enfatizando la necesidad de vacunar a tiempo. Puesto que no se observaron diferencias entre los serotipos causantes de ENI en función de la prematuridad o el nacimiento a término, los autores consideraron que los defectos en la respuesta inmune causados por la prematuridad ocasionan un mayor progreso desde la colonización a la enfermedad y que parece poco probable que un aumento de dosis en primovacunación tenga impacto en la ENI en prematuros^{57,58}.

Tras tres dosis de primovacunación con VNC7 en 60 prematuros, se alcanzaron títulos protectores de anticuerpos en el 91-100 %, con datos similares tras la dosis de recuerdo. Comparado con los nacidos a término, la prematuridad afectaba negativamente la respuesta inmune frente a los serotipos 4, 6B, 14, 19F y 23F⁵⁹. En un ensayo clínico realizado en el Reino Unido para explorar un esquema reducido (a los 2 y 4 meses de edad), acelerado (2, 3 y 4 meses) o extendido (2, 4 y 6 meses) de primovacunación con VNC13

en 199 prematuros, se observó que el 75 % (IC95%: 62-85), 88 % (IC95%: 76-95) y 97 % (IC95%: 87-99) de los participantes de cada grupo, respectivamente, presentaban concentraciones de anticuerpos protectores para al menos la mitad de los serotipos contenidos en la vacuna. Tras la dosis de recuerdo se observaron concentraciones de anticuerpos menores en los prematuros que recibieron esquema extendido con respecto a los que recibieron los esquemas reducido (en 9 de los 13 serotipos) y acelerado (en 4 de los 13 serotipos) y la diferencia era estadísticamente significativa. Sin embargo, casi todos los participantes presentaban concentraciones de anticuerpos protectores independientemente del esquema utilizado. Por lo tanto, el esquema reducido también parece ser el más adecuado para prematuros⁶⁰. Con respecto a la persistencia de la protección generada tras la vacunación, un estudio la evaluó a 1 y 2 años en 100 prematuros y en 100 nacidos a término vacunados con VNC13 a los 2, 3, 4 y 12 meses de edad. Las concentraciones de anticuerpos descendieron con respecto a los observados un mes tras la vacunación, pero eran superiores a los títulos observados antes de la vacunación. Se observaron títulos de anticuerpos menores frente a la mayoría de los serotipos en los prematuros con respecto a los nacidos a término, con diferencia estadísticamente significativa para los serotipos 6B, 18C, 19A, 19F y 23F (los serotipos 5, 6A y 9V se mostraron significativamente más bajos en prematuros solamente tras el primer año de seguimiento)⁶¹.

Con respecto a la **vacunación frente a Hib**, tras una pauta de primovacunación a los 2 y 4 meses, se observó una respuesta de anticuerpos protectores significativamente inferior respecto de los nacidos a término, pero esta diferencia desaparecía tras la administración de la dosis de recuerdo a los 12 meses^{12,62}. En un estudio realizado en Japón (esquema 3+1), se observaron también menores títulos de anticuerpos en prematuros que en los nacidos a término tras la administración de las 3 dosis de primovacunación (85,2 frente a 92,4 %, respectivamente), aunque la diferencia no era estadísticamente significativa. Los títulos de anticuerpos fueron menores a menor edad de comienzo de la vacunación^{4,63}. En otro estudio realizado con vacuna hexavalente, también con esquema 3+1, se observó que, a pesar de títulos menores de anticuerpos tras la primovacunación, el 98,2 % de los prematuros vacunados alcanzaban títulos protectores tras la dosis de recuerdo, lo que sugiere el desarrollo de memoria inmune tras la primovacunación⁶⁴. En España desde la introducción de la vacuna en calendario infantil en 1997, la incidencia de la enfermedad invasiva por *H. influenzae* es muy baja, presentándose la mayoría de los casos en población mayor y por cepas no tipificables⁶⁵.

Hay pocos ensayos realizados con **vacuna conjugada frente a meningococo de serogrupo C (MenC)** con prematuros. Con un esquema 3+1 (2, 4, 6 y 16-18 meses de edad) no se observaron diferencias en las tasas de seroprotección en prematuros y en nacidos a término tras la primovacunación, ni tras la administración de una dosis de recuerdo en el segundo año de vida^{66,67}. Pocos países de nuestro entorno vacunan sistemáticamente a la población infantil antes de los 12 meses de edad (Francia, Irlanda, Polonia e Islandia)⁶⁸ y ninguno de ellos realiza recomendaciones diferenciadas para la población nacida con prematuridad. La administración sistemática de vacunas conjugadas proporciona una protección comunitaria que dificulta la circulación de meningococo de serogrupo C⁶⁸.

En relación a la **seguridad** de estas vacunas en prematuros no se han observado diferencias con respecto a nacidos a término^{4,69} (ver apartado 7 sobre seguridad de las vacunas).

Hay diversidad en las recomendaciones de vacunación frente a neumococo en la infancia en los países de nuestro entorno, aunque en la mayoría de los países recomiendan una pauta 2+1^{12,70}. Algunos de estos países recomiendan reforzar la vacunación en prematuros con una dosis adicional en la primovacunación (pauta 3+1), como Francia⁷¹, Suiza²⁷, Alemania⁷⁰ y Australia⁷² o solo en prematuros con enfermedad pulmonar crónica u otras condiciones que suponen un riesgo alto de ENI como Canadá (en las regiones con pauta 2+1)⁷³. Otros, como el Reino Unido⁷⁴, Irlanda⁷⁵, Dinamarca⁷⁶, Finlandia⁷⁷, Noruega⁷⁸ o Nueva Zelanda⁷⁹, mantienen la misma pauta que para población general, independientemente de la EG al nacer, es decir, una pauta 2+1, insistiendo en la vacunación “en tiempo”.

La razón fundamental para no reforzar la vacunación frente a neumococo y Hib con una dosis adicional en prematuros es la protección comunitaria que se desarrolla con la vacunación sistemática infantil cuando

se alcanzan altas coberturas^{80,81}. En este sentido, las altas coberturas de vacunación alcanzadas en la vacunación sistemática en España aseguran la menor circulación de las cepas cubiertas por las vacunas conjugadas⁸².

Recomendaciones

- Se recomienda la vacunación frente a *H. influenzae* tipo b (incluida en la hexavalente), meningococo y neumococo a los prematuros según la edad cronológica recomendada y con la misma pauta que en los nacidos a término e independientemente de la edad gestacional, es decir, a los 2, 4 y 11 meses para Hib y neumococo y 4 y 12 meses para meningococo de serogrupo C. Se insiste en la vacunación “en tiempo”. La protección comunitaria derivada de las altas coberturas de vacunación en la infancia apoya esta recomendación.

5. Rotavirus

El rotavirus es la causa principal de diarrea en los primeros años de vida y los prematuros son especialmente vulnerables a esta infección, con cuadros potencialmente más graves que los lactantes a término. Este riesgo es inversamente proporcional al peso al nacer⁸³. En un estudio se observó que los lactantes nacidos con peso <2500 g presentaban un riesgo tres veces mayor de hospitalización durante una gastroenteritis por rotavirus, incluso meses después de haber nacido, comparado con los recién nacidos de peso >2 500 g (OR 2,8; IC95%: 1,6-5,0)⁸⁴. Entre las complicaciones, la deshidratación grave, las deposiciones sanguinolentas, la distensión abdominal y la enterocolitis necrotizante, son más comunes en los prematuros.

Debe tenerse presente que tanto en las unidades de neonatología como en otras áreas de hospitalización pediátrica se producen brotes de infección nosocomial por rotavirus⁸⁵, pudiendo representar una cuarta parte de los brotes epidémicos por infecciones víricas en unidades neonatales⁸⁶.

Actualmente existen dos preparados de vacuna de rotavirus disponibles en España, ambas de virus vivos atenuados para administración por vía oral: la vacuna pentavalente reasortante humana-bovina (RotaTeq®, de MSD, con pauta de 3 dosis, para lactantes con antecedente de EG ≥ 25 semanas)⁸⁷ y la vacuna monovalente de origen humano (Rotarix®, de GlaxoSmithKline, con pauta de 2 dosis, para lactantes con antecedente de EG ≥ 27 semanas)⁸⁸. Según las indicaciones en las fichas técnicas, la primera dosis con la vacuna pentavalente⁸⁷ se debe administrar entre las semanas 6 y 12 de vida y la pauta debe completarse antes de la semana 32. En el caso de la monovalente⁸⁸, la primera dosis debe administrarse también entre las semanas 6 y 12, aunque se admite la posibilidad de extenderse hasta la semana 20 de vida, y la pauta debe completarse antes de la semana 24. Además, el retraso en la vacunación, sobre todo de la primera dosis, se asocia a un mayor riesgo de invaginación intestinal⁸⁹. Para ambos preparados, se recomienda un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. Las dos vacunas se pueden administrar concomitantemente con las de calendario infantil si no existe contraindicación al respecto^{87,88}.

Ambos preparados demostraron, en ensayos clínicos con prematuros, inmunogenicidad, eficacia clínica y seguridad similares a las observadas en lactantes a término^{87,88,89,90}. En un estudio poscomercialización realizado en Estados Unidos se observó que la vacunación sistemática frente a rotavirus en niños <5 años reducía la hospitalización por rotavirus un 98 % (IC 95%: 93-100 %) en aquellos con antecedente de bajo peso al nacer (<2500 g) y un 93 % (IC95%: 70-98 %) en los de muy bajo peso al nacer (<1 500 g), datos similares a los que tuvieron un peso normal (91 %, IC95%: 90-92 %)⁹¹.

Debido a que son vacunas vivas atenuadas administradas por vía oral, el virus vacunal puede excretarse por vía fecal con posible riesgo de diseminación a otros lactantes o personas de su entorno. La cuantificación de este fenómeno varía según la técnica empleada. Cuando se estudia mediante cultivo de las heces, se detecta virus vacunal en menos del 20 % de los vacunados durante los primeros 7-10 días después de la administración de la primera dosis⁹²: 17 % con la monovalente y 8,9 % con la pentavalente.

Con las dosis siguientes, la excreción fecal de virus es mínima o nula⁹². La transmisión horizontal del virus vacunal, aun siendo posible^{87,88,89}, no ha sido documentada tras la vacunación en unidades neonatales^{89,90,91,92,93}.

La vacunación frente a rotavirus está incluida en el calendario infantil de algunos países europeos, incluyendo a los prematuros ingresados a partir de las 6 semanas de vida, como Reino Unido, Alemania o Finlandia, aunque el país con la experiencia más prolongada es Australia. En ninguno de estos países se han constatado brotes por virus vacunal en las unidades neonatales. En otros países, como EEUU o Canadá, no se vacuna de forma generalizada en las unidades neonatales, aunque se realiza en algunos hospitales⁸⁹. En el estado español, la vacunación frente a rotavirus no está incluida en el calendario de vacunación infantil aprobado por el Consejo Interterritorial, aunque se recomienda en prematuros <32 semanas en el País Vasco. Durante 2019, la Asociación Española de Pediatría y la Sociedad Española de Neonatología recomiendan la vacunación en prematuros, aunque estén ingresados en la unidad de neonatos⁹⁴ y algunos hospitales tienen protocolos para ello.

Respecto a la vacunación frente a rotavirus en lactantes cuyas madres recibieron anticuerpos monoclonales y fármacos como etanercept con efecto inmunosupresor durante el embarazo, particularmente en la segunda mitad de la gestación, existen opiniones encontradas. Mientras unos autores desaconsejan la vacunación por motivos de seguridad, a menos que en el lactante sean indetectables los niveles de los agentes terapéuticos utilizados^{95,96,97,98,99,100}, otros no aprecian inconvenientes en administrar dicha vacuna al no haber detectado efectos adversos significativos e incluso argumentan que es más segura que el padecimiento de la enfermedad natural¹⁰¹. En cuanto a la vacunación del lactante cuya madre recibió inmunosupresores para evitar el rechazo por trasplante de órganos, una pequeña serie no encontró diferencias en los efectos adversos respecto a los que no recibieron vacuna¹⁰².

Recomendaciones

- Se recomienda la vacunación frente a rotavirus en lactantes nacidos entre la semana 25-27 (según la vacuna utilizada) y 32 de gestación, clínicamente estables y sin contraindicaciones. La vacunación se realizará a partir de las 6 semanas de vida según la edad cronológica y siguiendo las pautas autorizadas para cada vacuna.

(Se considera clínicamente estable cuando se encuentra en fase de crecimiento sostenido, sin necesidad de ventilación mecánica ni terapia esteroidea o para infecciones graves, sin alteraciones metabólicas, cardiovasculares o respiratorias significativas).

- En otras situaciones de prematuridad diferentes a las señaladas anteriormente se valorará la vacunación de manera individualizada.
- Tras la vacunación se realizarán las medidas estándar de prevención primaria de transmisión del virus vacunal, sobre todo en las primeras 2 semanas tras la vacunación. Estas medidas se extremarán en caso de administración de la vacuna frente a rotavirus en el medio hospitalario.
- Dada la excepcionalidad de la enfermedad grave o muy grave en nuestro medio, no se recomienda, con carácter general, la vacunación frente a rotavirus en prematuros cuyas madres recibieron medicamentos inmunosupresores durante el embarazo. La vacunación se podría considerar dependiendo del fármaco utilizado y del tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento, en base a la evidencia científica disponible en cada caso.

6. Gripe

Diferentes estudios han relacionado la prematuridad, particularmente aquellos casos con complicaciones cardiopulmonares, con un mayor riesgo de morbilidad y hospitalización por gripe¹⁰³. En concreto, la infección gripal en los prematuros se ha asociado con un mayor riesgo significativo de ingreso en UCI o mortalidad (OR: 2,8; IC95%: 1,01-6,9)¹⁰⁴. Estudios realizados durante la gripe pandémica de 2009 mostraron que el 35 % de menores de 1 año ingresados por complicaciones asociadas a la gripe en las unidades neonatales hospitalarias habían nacido prematuros y que, del total de los ingresados menores de 12 meses, el 9 % fallecieron¹⁰⁵.

En un estudio de casos y controles en el que se valoraba la asociación entre ciertas características de la población infantil de 6-59 meses y su entorno con el riesgo de hospitalización por complicaciones de gripe, se encontró una asociación significativa ($p < 0,003$) con el bajo peso al nacer¹⁰⁶.

Un reciente metaanálisis, publicado en 2015, diseñado para detectar en la población infantil factores relacionados con las complicaciones por gripe o enfermedad gripal, que consideró como complicación la hospitalización por gripe, encontró una potente asociación con la prematuridad (OR 4,33; IC95%: 2,47-7,58)¹⁰⁷.

Aunque los neonatos prematuros pueden desarrollar respuestas inmunitarias inferiores respecto a los nacidos a término, las respuestas de anticuerpos tras vacunación antigripal entre los 6 y los 48 meses de edad, medidas por inhibición de la hemaglutinación, mostraron una media geométrica de títulos de anticuerpos con niveles protectores independientemente de la EG^{108,109}.

Diferentes estudios en prematuros nacidos con EG ≤ 32 semanas y peso ≤ 1500 g, con 6-17 meses de edad y previamente no vacunados, han detectado buena respuesta inmune frente a diferentes cepas vacunales tras dos dosis de vacuna antigripal inactivada trivalente (TIV). Los títulos de anticuerpos posvacunales (medidos por inhibición de hemaglutinación) son similares a los lactantes a término a los 56 días y 9 meses después de ser vacunados^{110,111,112}.

Hay pocos estudios con datos de efectividad de la vacunal antigripal en prematuros y, en algunos, la efectividad encontrada es muy baja por falta de potencia estadística¹¹³. Un estudio en Australia en 2016, realizado en la población infantil de 6-59 meses de edad que acudió a urgencias entre 2008-2014 con diagnóstico confirmado de gripe y que habían recibido vacuna antigripal (TIV), comparó los prematuros (< 37 semanas de gestación, $n=344$) completa o parcialmente vacunados de gripe frente a los no vacunados. No se observaron infecciones gripales en los prematuros completamente vacunados y, al comparar los prematuros total y parcialmente vacunados con los no vacunados, se observó una efectividad vacunal ajustada del 79,2 % (IC95%: 10,9 - 95,1)¹¹⁴.

Los escasos estudios de seguridad de las vacunas muestran un buen perfil¹⁰⁹. No se observaron diferencias significativas en los efectos adversos observados en el grupo de recién nacidos prematuros tras el uso de vacuna adyuvada de gripe pandémica monovalente de 2009 A/H1N1 MF59¹¹⁵.

Diferentes países incluyen recomendaciones de vacunación antigripal en población infantil a partir de los 6 meses de edad, independientemente de la EG^{70,72,116,117,118,119}.

Dos países recomiendan específicamente la vacuna antigripal para recién nacidos prematuros, Nueva Zelanda a partir de los 6 meses de edad a los prematuros que desarrollan enfermedad pulmonar crónica¹²⁰ e Israel a todos los prematuros a partir de los 6 meses de edad¹²¹.

Destacar que las fichas técnicas de las vacunas antigripales establecen los seis meses como edad mínima para poder recibir la vacuna, pero existen diferentes estudios que refieren una buena respuesta inmunitaria y seguridad en lactantes de 6-12 semanas de edad^{122,123} o 10-22 semanas¹²⁴.

Además de la inmunización activa mediante vacunación, la gripe en prematuros puede prevenirse mediante la vacunación en embarazadas, recomendada en España en cualquier trimestre de gestación⁴⁵. La evidencia actual demuestra la seguridad de la vacunación antigripal en embarazadas, no habiéndose detectado patrones inusuales en las complicaciones del embarazo en las gestantes que recibieron

vacunas antigripales¹²⁵, incluida la no asociación con riesgo de parto prematuro¹²⁶. Asimismo, la efectividad de esta medida para reducir el riesgo de gripe confirmada por laboratorio en mujeres embarazadas y en los recién nacidos menores de 6 meses, proporciona una protección previa al momento en que se puede iniciar la vacunación del recién nacido prematuro^{127,128,129}.

Recomendaciones

- Se considera que los prematuros de menos de 32 semanas de gestación tienen alto riesgo de complicaciones tras una gripe, por lo que se recomienda la vacunación antigripal anual entre los 6 y los 24 meses de edad. En caso de presentar algún factor de riesgo, se continuará con la vacunación anual tras los 24 meses de edad.
- Pauta de vacunación: la primera vez que se vacunen se administrarán 2 dosis de vacuna antigripal (0,5 ml) separadas con un intervalo mínimo de 4 semanas entre dosis. En vacunaciones posteriores se administrará 1 dosis.
- Esta estrategia de vacunación de prematuros se complementa con la recomendación, ya vigente en nuestro país, de vacunación con una dosis de vacuna inactivada a embarazadas en cualquier trimestre de gestación.
- Los convivientes con niños y niñas con antecedente de prematuridad, de cualquier edad y hasta que estos menores alcancen la edad de 24 meses, deberán vacunarse anualmente frente a la gripe.

7. Seguridad de las vacunas

Es de especial importancia la reactogenicidad de la vacunación en el grupo de población de prematuros. En una revisión reciente sobre la seguridad de las vacunas en prematuros se observa que, en general, las vacunas presentan un perfil de seguridad similar a la observada en los nacidos a término⁴. Sin embargo, en los prematuros <28 semanas de EG o <1 500 g, o incluso aquellos que padecieron sepsis, se han observado diversos eventos cardiorrespiratorios, como episodios de apnea, desaturación y bradicardia durante las 48-72 horas siguientes a la vacunación, si bien estos fenómenos suelen ser transitorios, resolviéndose espontáneamente o con mínima intervención, como oxigenoterapia nasal ligera⁴.

Aunque en algunos estudios relacionaban estos episodios cardiorrespiratorios con la vacuna frente a tosferina de células completas^{130,131,132}, en otros no se observaron diferencias en la utilización de esta vacuna con la acelular^{133,134}, implicando más a la existencia de episodios de apnea previos a la vacunación¹³⁵ y el peso inferior a 2 000 gramos^{133,135}.

Por otro lado, algunos autores, tras la realización de estudios prospectivos de alta calidad, no están de acuerdo con que las vacunas sean las responsables de los fenómenos cardiorrespiratorios y abogan por la monitorización posvacunal solo en prematuros con inestabilidad cardiorrespiratoria^{4,47,134,136}.

De todas formas, por prudencia, en los grandes prematuros (EG <32 semanas) se recomienda la monitorización tras la vacunación y, cuando precisen la administración de vacunas durante su hospitalización, se aconseja la monitorización cardiorrespiratoria durante las 72 horas posvacunación, sobre todo en aquellos con antecedentes de apneas o inestabilidad cardiovascular, en aquellos con peso en ese momento inferior a 2000 gramos y en los que nacieron con menos de 28 semanas.

8. Recomendaciones

- La vacunación infantil en nacidos con prematuridad (antes de la semana 37) se realizará según la edad cronológica, comenzando la vacunación a los 2 meses de edad (posnatal), independientemente de su edad gestacional o peso al nacer.
- Tras la revisión del riesgo de tosferina, hepatitis B y enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b y neumococo en prematuros, así como de la respuesta de esta población a la vacunación, no parece necesario modificar la actual pauta de vacunación 2+1 que se utiliza para los lactantes nacidos a término. También se mantendrá la pauta 1+1 en el caso de meningococo, a los 4 y 12 meses de edad. La protección comunitaria generada por las altas coberturas de vacunación infantil apoya esta recomendación.
 - Es de capital importancia la vacunación “en tiempo” en el momento de cumplir la edad establecida (comenzando el día que se cumplen los dos meses de vida) o lo antes posible tras ese momento.
 - Para prevenir la tosferina en los lactantes prematuros en los 2-3 primeros meses de vida, es recomendable la vacunación de embarazadas con dTpa a partir de la semana 27, pero preferentemente en la semana 27 o 28, incrementando en lo posible las coberturas actuales.

En embarazadas con alto riesgo de parto prematuro y clínicamente estables se puede valorar la vacunación a partir de la semana 20 de gestación.
- Para evitar la infección perinatal por el virus de la hepatitis B en recién nacidos de madre portadora o madre sin cribado prenatal, se recomienda la administración, en las primeras 12 horas de vida, de vacuna monocomponente de hepatitis B y de la inmunoglobulina hiperinmune anti-hepatitis B. Se continuará la pauta con vacuna hexavalente como en el resto de la población infantil, sin que sea preciso tener en cuenta el peso al nacer.
- Se recomienda la vacunación frente a rotavirus a partir de las 6 semanas de vida en lactantes nacidos entre la semana 25-27 (según vacuna utilizada) y 32 de gestación, clínicamente estables y sin contraindicaciones. La vacunación se realizará según edad cronológica y siguiendo las pautas autorizadas para cada vacuna. En otras situaciones de prematuridad diferentes a las señaladas anteriormente se valorará la vacunación de manera individualizada.
 - Tras la vacunación se realizarán las medidas estándar de prevención primaria de transmisión del virus vacunal, sobre todo en las primeras 2 semanas. Estas medidas se extremarán en caso de administración de la vacuna frente a rotavirus en el medio hospitalario.
 - Dada la excepcionalidad de la enfermedad grave o muy grave en nuestro medio, no se recomienda, con carácter general, la vacunación frente a rotavirus en prematuros cuyas madres recibieron anticuerpos monoclonales y fármacos como etanercept con efecto inmunosupresor durante el embarazo. La vacunación se podría considerar dependiendo del agente terapéutico utilizado y del tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento, en base a la evidencia científica disponible en cada caso.
- Los prematuros de menos de 32 semanas de gestación se consideran de alto riesgo para las complicaciones de la gripe y se recomienda la administración de vacuna antigripal inactivada entre los 6 y los 24 meses de edad. En caso de presentar algún factor de riesgo, se continuará con la vacunación anual tras los 24 meses de edad.
 - La primera vez que se vacunen se administrarán 2 dosis de vacuna antigripal de 0,5 ml separadas con un intervalo mínimo de 4 semanas entre dosis. En vacunaciones posteriores se administrará 1 dosis.

- Esta estrategia de vacunación de prematuros se complementa con la recomendación vigente de vacunación embarazadas con una dosis de vacuna inactivada en cualquier trimestre de la gestación.
- Los convivientes con niños y niñas con antecedente de prematuridad, de cualquier edad y hasta que estos menores alcancen la edad de 24 meses, deberán vacunarse anualmente frente a la gripe.
- Se recuerda que el personal sanitario que contacta con prematuros debe estar adecuadamente vacunado según las recomendaciones vigentes⁴⁵.

9. Bibliografía

- ¹ Instituto Nacional de Estadística. Nacimientos. Año 2017. Disponible en www.ine.es [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ² Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21(2): 74-79.
- ³ Martin LJ, Sjörs G, Reichman B, et al. and International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of Neonates Investigators. Country-specific vs. common birthweight-for gestational age references to identify small for gestational age infants born at 24-28 weeks: An international study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016; 30(5): 450-461.
- ⁴ Chiappini E, Petrolini C, Sandini E, et al. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18(5):523-545.
- ⁵ Riise ØR, Laake I, Vestrheim D, et al. Preterm children have higher risk than full-term children of invasive pneumococcal disease during the first 2 years of life. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(7): e195-e200.
- ⁶ Malek A, Sager R, Kuhn P et al. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36: 248-255.
- ⁷ Baxter D. Impaired functioning of immune defenses to infection in premature and term infants and their implications for vaccination. *Hum Vaccin* 2010; 6(6): 494-505.
- ⁸ Bednarek A, Bartkowiak-Emeryk M, Klepacz R, et al. Persistence of vaccine-induced immunity in preschool children: Effect of gestational age. *Med Sci Monit* 2018; 24: 5110-5117.
- ⁹ Ferreira CSM, Perin MCAA, Moraes-Pinto MI, et al. Humoral immune response to measles and varicella vaccination in former very low birth weight preterm infant. *Braz J Infect Dis* 2018; 22(1): 41-46.
- ¹⁰ Ferreira CSM, Perin MCAA, Moraes-Pinto MI, et al. Humoral immune response to measles and varicella vaccination in former very low birth weight preterm infant. *Braz J Infect Dis* 2018; 22(1): 41-46.
- ¹¹ Pallás Alonso C, García González P, Jimenez Moya A, et al; en representación del Grupo de Seguimiento de la Sociedad Española de Neonatología. Protocolo de seguimiento para el recién nacido menor de 1.500 g o menor de 32 semanas de edad gestación. *An Pediatr (Barc)* 2018; 88(4): 229.e1-229.e10.
- ¹² Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, marzo 2016. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Revision_CalendarVacunacion.pdf [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ¹³ Laforgia N, Di Mauro A, Bianchi FP, et al. Are pre-terms born timely and right immunized? Results of an Italian cohort study. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(6): 1398-1402.
- ¹⁴ Hofstetter AM, Jacobson EN, deHart MP, et al. Early childhood vaccination status of preterm infants. *Pediatrics* 2019. pii: e20183520.
- ¹⁵ Langkamp D, Davis J. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr* 1996; 128: 654-659.
- ¹⁶ Hviid A. Effectiveness of two pertussis vaccines in preterm Danish children. *Vaccine* 2009; 27: 3035-3038.

- ¹⁷ Marshall H, Clarke M, Rasiah K et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 339-345.
- ¹⁸ Riise O, Laake I, Verstrheim D et al. Risk of pertussis in relation to degree of prematurity in children less than 2 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 151-156.
- ¹⁹ Warfel J, Zimmerman L, Merkel T. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *PNAS* 2014; 111: 787-792.
- ²⁰ Slack M, Cade S, Schapira D et al. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccine: preterm infants' response to accelerated immunisation. *Arch Dis Child* 2005; 90: 338-341.
- ²¹ Omeñaca F, García-Sicilia J, García-Corbeira P et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and *Haemophilus influenzae* type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 2005; 116: 1292-1298.
- ²² Faldella G, Alessandrini R, Magini G et al. The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1998; 16: 1646-1649.
- ²³ Schloesser R, Fischer D, Otto W et al. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics* 1999; 103: e60.
- ²⁴ Vermeulen F, Dirix V, Verscheure V et al. Persistence at one year of age of antigen-induced cellular immune responses in preterm infants vaccinated against whooping cough: comparison of three different vaccines and effect of a booster dose. *Vaccine* 2013; 31: 1981-1986.
- ²⁵ Vázquez L, García F, Rütimann R et al. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1243-1249.
- ²⁶ Esposito S, Faldella G, Gianmanco A et al. Long-term pertussis-specific immune responses to a combined diphtheria, tetanus, tricomponent acellular pertussis and hepatitis B vaccine in preterm infants. *Vaccine* 2002; 20: 2928-2932.
- ²⁷ Office Fédéral de la Santé Publique OFSP. Plan de vaccination Suisse 2019. Disponible en: <https://www.infovac.ch/docs/public/fs/plan-de-vaccination-2019.pdf> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ²⁸ Australian Government. Department of Health. National Immunisation Program Schedule. Disponible en: <https://beta.health.gov.au/health-topics/immunisation/immunisation-throughout-life/national-immunisation-program-schedule#national-immunisation-program-schedule-from-1-april-2019> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ²⁹ Vilajeliu A, Goncá A, López M et al. Combined tetanus-diphtheria and pertussis vaccine during pregnancy: transfer of maternal pertussis antibodies to the newborn. *Vaccine* 2015; 33: 1056-1062.
- ³⁰ Simister N. Placental transport of immunoglobulin. *Vaccine* 2003; 21: 3365-3369.
- ³¹ Kohler P, Farr R. Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: evidence for an active placental IgG transport. *Nature* 1966; 210: 1070-1071.
- ³² Van den Bergh J, Westerbeek E, Berbers G et al. Transplacental transport of IgG antibodies specific for pertussis, diphtheria, *Haemophilus influenzae* type b, and *Neisseria meningitidis* serogroup C is lower in preterm compared with term infants. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 801-805.
- ³³ Leuridan E, Hens N, Peeters N et al. Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 608-610.
- ³⁴ Abu Raya B, Sruog I, Kessel A et al. The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels – A prospective study. *Vaccine* 2014; 32: 5789-5793.
- ³⁵ Abu Raya B, Bamberger E, Almog M et al. Immunization of pregnant women against pertussis: the effect of timing on antibody avidity. *Vaccine* 2015; 33: 1948-1952.
- ³⁶ Healy M, Rench M, Swaim L et al. Association between third-trimester DTPa immunization and neonatal pertussis antibody concentration. *JAMA* 2018; 320: 1464-1470.
- ³⁷ Eberhardt Ch, Blanchard-Rohner G, Lemaître B et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 829-836.
- ³⁸ Eberhardt Ch, Blanchard-Rohner G, Lemaître B et al. Pertussis antibody transfer to preterm neonates after second – versus third – trimester maternal immunization. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1129-1132.

- ³⁹ Public Health England. Vaccination against pertussis for pregnant women – 2016. Information for healthcare professional. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/vaccination-against-pertussis-whooping-cough-for-pregnant-women> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁴⁰ Department of Health. Meeting minutes of the Joint Committee on Vaccines and Immunization. June 2019. Disponible en: <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtjusr2tc/file/492419147748> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁴¹ Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2018; 67: 1-44.
- ⁴² Darshene Janagaraj P, Shanmuga Raman Gurusamy P, Webby R. Current antenatal pertussis vaccination guidelines miss preterm infants: an epidemiological study from the Northern Territory. Aust N Z J Obstet Gynecol 2019; 59: 436-443.
- ⁴³ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Adenda actualización en “Revisión del Programa de Vacunación frente a la Tosferina en España. Junio 2015. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/difteria_tetano_tosferina.htm [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁴⁴ De Schutter S, Maertens K, Baerts L et al. Quantification of vaccine-induced antipertussis toxin secretory IgA antibodies in breast milk. Pediatr Infect Dis J 2015; 34: e149-e152.
- ⁴⁵ Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/Vac_GruposRiesgo_todasEdades.htm [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁴⁶ World Health Organization. The immunological basis for immunization series: module 22: hepatitis B. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77755/9789241504751_eng.pdf;jsessionid=272BC1A4661C4301E04A0AD63466C6CA?sequence=1 [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁴⁷ Esposito S, Fumagalli M, Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of vaccinations in premature infants. Expert Rev Vaccines 2012; 11(10): 1199-1209.
- ⁴⁸ Lau Y, Tam A, Ng K, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. J Pediatr 1992; 121: 962-965.
- ⁴⁹ Mast E, Margolis H, Fiore A et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep 2005; 54(RR-16):1-31.
- ⁵⁰ Losonsky G, Wasserman S, Stephens I, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. Pediatrics 1999; 103: E14—20
- ⁵¹ Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 2018; 67(No. RR-1): 1–31.
- ⁵² World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. Wkly Epidemiol Rec 2017; 92(27): 369-392.
- ⁵³ Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Hepatitis B. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jun/2019. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-29> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁵⁴ Trück J, Pollard AJ. Challenges in immunisation against bacterial infection in children. Early Hum Dev 2010; 86(11): 695-701.
- ⁵⁵ Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, et al. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged <90 days in the United Kingdom and Republic of Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance. Clin Infect Dis 2014; 59(10): e150-157.
- ⁵⁶ Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. Hum Vaccin Immunother 2015; 11(11): 2556-2563.

-
- ⁵⁷ Kent A, Makwana A, Sheppard CL, et al. Invasive pneumococcal disease in UK children <1 year of age in the post-13-valent pneumococcal conjugate vaccine era: what are the risks now?. *Clin Infect Dis* 2019; 69(1): 84-90.
- ⁵⁸ Yildirim I, Pelton SI. Infants at risk for invasive pneumococcal disease in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis* 2019; 69(1): 91-92.
- ⁵⁹ Szynczewska E, Chlebna-Soko D. Immunogenicity of heptavalent conjugate vaccine against streptococcus pneumoniae in premature babies with low birth weight. *Pediatrics and Neonatology* 2014; 55: 101-107.
- ⁶⁰ Kent A, Ladhani SN, Andrews NJ, et al. Schedules for pneumococcal vaccination of preterm infants: an RCT. *Pediatrics* 2016; 138: e20153945-56.
- ⁶¹ Martínón-Torres F, Wysocki J, Center KJ, et al. Circulating antibody 1 and 2 years after vaccination with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preterm compared with term infants. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(3): 326-332.
- ⁶² Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, et al. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 525-529.
- ⁶³ Tsuda K, Iwasaki S, Horiguchi H, et al. Immune response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in preterm infants. *Pediatr Int* 2012; 54: 64-67.
- ⁶⁴ Omeñaca F, Vázquez L, Garcia-Corbeira P, et al. Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity. *Vaccine* 2018; 36(7): 986-996.
- ⁶⁵ Invasive *Haemophilus influenzae* disease. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. ECDC; <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁶⁶ Esposito S, Pugni L, Bosis S, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre-and full-term infants. *Vaccine* 2005; 23: 1703-1708.
- ⁶⁷ Omeñaca F, Arístegui J, Tejedor JC, et al. Combined *Haemophilus Influenzae* type b-*Neisseria meningitidis* serogroup C vaccine is immunogenic and well tolerated in preterm infants when coadministered with other routinely recommended vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: e216-24.
- ⁶⁸ Grupo de trabajo vacunación frente a EMI de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁶⁹ Wilińska M, Warakomska M, Głuszcak-Idziakowska E, et al. Risk factors for adverse events after vaccinations performed during the initial hospitalization of infants born prematurely. *Dev Period Med* 2016; 20(4): 296-305.
- ⁷⁰ European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine scheduler. Disponible en: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁷¹ Ministère des Solidarités et the la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. Mars 2019. Disponible en: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_maj_17avril2019.pdf [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁷² Australian Government. Department of Health. Australian Immunisation Handbook. Disponible en: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-preterm-infants> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁷³ Government of Canada. Canadian Immunization Guide: Part 3 - Vaccination of Specific Populations. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-5-immunization-infants-born-prematurely.html> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁷⁴ Public Health England. Immunisation of individuals with underlying medical conditions. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/566853/Green_Book_Chapter7.pdf [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁷⁵ HSE. Immunisation Guidelines. Disponible en: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/immunisationguidelines.html> [consultado el 31 de octubre de 2019].
-

- ⁷⁶ Statens Serum Institut. Childhood vaccination programme. August 2019. Disponible en: <https://en.ssi.dk/vaccination/the-danish-childhood-vaccination-programme> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁷⁷ Finnish Institute for Health and Welfare. Vaccination programme for children and adolescents. Disponible en: <https://thl.fi/en/web/vaccination/national-vaccination-programme/vaccination-programme-for-children-and-adolescents> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁷⁸ FHI. Vaccination of preterm infants against pertussis and pneumococci. Immunogenicity, effectiveness and safety. Disponible en: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/vaksine/vaccination-of-preterm-infants-against-pertussis-and-pneumococci_web.pdf [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁷⁹ Ministry of Health. Immunisation Handbook 2017. 4 Immunisation of special groups. Disponible en: <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/immshandbook-4-immunisation-special-groups-mar18-v3.pdf> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁸⁰ Goldblatt D, Southern J, Andrews NJ, et al. Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1 + 1) compared with two primary doses and a booster (2 + 1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(2): 171-179.
- ⁸¹ Carter ED, Tam Y, Walker N. Impact of vaccination delay on deaths averted by pneumococcal conjugate vaccine: Modeled effects in 8 country scenarios. *Vaccine* 2019; 37(36): 5242-5249.
- ⁸² Coberturas de vacunación. Datos estadísticos, tablas 1, 7 y 8. Disponibles en: <http://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁸³ Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, et al. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics* 1999; 103(1): E3.
- ⁸⁴ Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE, et al. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(12): 1123-1131.
- ⁸⁵ Bruijning-Verhagen P, Quach C, Bonten M. Nosocomial rotavirus infections: a meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 129: e1011-e1019.
- ⁸⁶ Civardi E, Tzialla C, Baldanti F, et al. Viral outbreaks in neonatal intensive care units: what we do not know. *Am J Infect Control* 2013; 41(10): 854-856.
- ⁸⁷ RotaTaq. Ficha técnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06348001/FT_06348001.html [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁸⁸ Rotarix. Ficha técnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05330009/FT_05330009.html [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ⁸⁹ Chiu M, Bao C, Sadarangani M. Dilemmas with rotavirus vaccine: the neonate and immunocompromised. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38 (Suppl 6): S43-S46.
- ⁹⁰ Omeñaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIb study. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(5): 487-493.
- ⁹¹ Dahl RM, Curns AT, Tate JE, et al. Effect of rotavirus vaccination on acute diarrheal hospitalizations among low and very low birth weight US infants, 2001-2015. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(8): 817-822.
- ⁹² Briggs-Steinberg C, Shah S. Rationale for in-Neonatal Intensive Care Unit administration of live, attenuated rotavirus vaccination. *Am J Perinatol* 2018; 35(14): 1443-1448.
- ⁹³ Hiramatsu H, Suzuki R, Nagatani A, et al. Rotavirus vaccination can be performed without viral dissemination in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Infect Dis* 2018; 217(4): 589-596.
- ⁹⁴ Álvarez Aldeán J, Ares Segura S, Díaz González C, et al. Recomendaciones para la vacunación frente al ROTAVirus de los recién nacidos PREmaturos (ROTAPREM). *An Pediatr* 2019; 91(3): 205.e1-205.e7.
- ⁹⁵ Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2019. pii: annrheumdis-2019-215882. [Epub ahead of print].
- ⁹⁶ Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(2): 214-223.

- ⁹⁷ van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9(2): 107-124.
- ⁹⁸ Desalermos AP, Farraye FA, Wasan SK. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9(1): 91-102.
- ⁹⁹ Long MD, Gulati A, Wohl D, et al. Immunizations in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease: a practical case-based approach. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(8): 1993-2003.
- ¹⁰⁰ Nguyen GC, Seow CH2, Maxwell C, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* 2016; 150(3): 734-757.
- ¹⁰¹ Berkhout A, Clark JE, Wen SC. In utero exposure to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and effects to the infant: infectious complications, vaccine response, and safety of live vaccine administration. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18: 495-504.
- ¹⁰² Dinelli MIS, Dos Santos AMN, Weckx LY, et al. Safe administration of rotavirus vaccine in a cohort of infants exposed to immunosuppressive drugs during gestation. *Transpl Infect Dis* 2018; 20(5): e12951.
- ¹⁰³ Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342(4): 232-239.
- ¹⁰⁴ Louie JK, Gavalí S, Acosta M, et al. Children hospitalized with 2009 novel influenza A(H1N1) in California. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164(11): 1023-1031.
- ¹⁰⁵ Yen C, Louie J, Schechter R. Infants hospitalized in intensive care units with 2009 H1N1 influenza infection, California, 2009-2010. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: e52-e55.
- ¹⁰⁶ Dharan NJ, Sokolow LZ, Cheng PY, et al. Child, household, and caregiver characteristics associated with hospitalization for influenza among children 6-59 months of age: an emerging infections program study. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(6): e141-50.
- ¹⁰⁷ Gill PJ, Ashdown HF, Wang K, et al. Identification of children at risk of influenza related complications in primary and ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3(2): 139-149.
- ¹⁰⁸ Groothuis JR, Levin MJ, Lehr MV, et al. Immune response to split-product influenza vaccine in preterm and full-term young children. *Vaccine* 1992; 10: 221-225.
- ¹⁰⁹ Groothuis JR, Lehr MV, Levin MJ. Safety and immunogenicity of a purified haemagglutinin antigen in very young high-risk children. *Vaccine* 1994; 12: 139-141.
- ¹¹⁰ Sasaki Y, Kusuha K, Saito M, et al. Serum immunoglobulin levels do not affect antibody responses to influenza HA vaccine in preterm infants. *Vaccine* 2006; 24: 2208-2212.
- ¹¹¹ D'Angio C, Heyne R, Duara S, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in extremely-low-birth-weight, premature versus term infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 570-574.
- ¹¹² D'Angio CT, Wyman CP, Misra RS, et al. Plasma cell and serum antibody responses to influenza vaccine in preterm and full-term infants. *Vaccine* 2017; 35: 5163-5171.
- ¹¹³ Shen S, Campitelli MA, Calzavara A, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness in pre- and full-term children aged 6-23 months over multiple seasons. *Vaccine* 2013; 31: 2974-2978.
- ¹¹⁴ Blyth CC, Jacoby P, Effler PV, et al. Influenza vaccine effectiveness and uptake in children at risk of severe disease. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(3): 309-315.
- ¹¹⁵ Esposito S, Pugni L, Daleno C, et al. Influenza A/H1N1 MF59-adjuvanted vaccine in preterm and term children aged 6 to 23 months. *Pediatrics*.2011; 127(5): e1161-1168.
- ¹¹⁶ Ireland. Health Service Executive. National Immunisation Office. Facts about flu. Disponible en: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/pubinfo/flu-vaccination/> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ¹¹⁷ WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 global summary. (data as of 1-July-2019). Disponible en: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ¹¹⁸ CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019-20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2019; 68 (3): 1-21.
- ¹¹⁹ Zhao L, Young K, Gemmill I on behalf of the National Advisory Committee on Immunization (NACI). Summary of the NACI Seasonal Influenza Vaccine Statement for 2019-2020. *Can Commun Dis Rep* 2019; 45(6): 149-155,

- ¹²⁰ Ministry of Health New Zealand. Immunisation Handbook 2017 (2nd ed). Wellington: Ministry of Health. Disponible en: <https://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2017> [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ¹²¹ State of Israel. Ministry of Health. Vaccines for Premature Babies. https://www.health.gov.il/English/Topics/Pregnancy/Vaccination_of_infants/Pages/vaccine_premature_baby.aspx [consultado el 31 de octubre de 2019].
- ¹²² Walter EB, Englund JA, Blatter M, et al. Trivalent inactivated influenza virus vaccine given to two-month-old children: an off-season pilot study. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1099-1104.
- ¹²³ Englund JA, Walter E, Black S, et al. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 105-110.
- ¹²⁴ Halasa NB, Gerber MA, Chen Q, et al. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants. *J Infect Dis* 2008; 197: 1448-1454.
- ¹²⁵ Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 146.e1-7.
- ¹²⁶ Nunes MC, Madhi SA. Review on the effects of influenza vaccination during pregnancy on preterm births. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 2538-2548.
- ¹²⁷ Fell DB, Azziz-Baumgartner E, Baker MG, et al. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: final report of a World Health Organization working group. *Vaccine* 2017; 35: 5738-5750.
- ¹²⁸ Mølgaard-Nielsen D, Fischer TK, Krause TG, et al. Effectiveness of maternal immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women and their infants. *J Intern Med* 2019; 286(4): 469-480.
- ¹²⁹ Mazagatos C, Godoy P, Muñoz Almagro C, et al. Efectividad de la vacuna antigripal en embarazadas para prevenir gripe grave en niños menores de seis meses (Abstract 621, pág 101). España, 2017-2019. *Gac Sanit* 2019; 33(Espec Congr): 6-125.
- ¹³⁰ Slack MH, Schapira D. Severe apnoeas following immunization in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F67-68.
- ¹³¹ Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, et al. Safety of DTaP-based combined immunization in very low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr* 2004; 145(1): 58-66.
- ¹³² Pourcyrous M, Korones SB, Crouse D, et al. Interleukin-6, C reactive protein, and abnormal cardiorespiratory responses to immunization in preterm infants. *Pediatrics* 1998; 101: pe3.
- ¹³³ 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; 6: 20.
- ¹³⁴ Carbone T, McEntire B, Kissin D, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics* 2008; 121(5): e1085-90.
- ¹³⁵ Healy CM. Immunization strategies to protect preterm infants. *NeoReviews* 2010; 11(8): e409-e418.
- ¹³⁶ Klein NP, Massolo ML, Greene J, et al. Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2008; 121(3): 463-469.