

ASCON

Asociación Colombiana de Neonatología

CONSENSO DE EXPERTOS

VACUNACIÓN EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO: JUSTIFICACIÓN DE VACUNA HEXAVALENTE

Edición 1. 10 de Febrero de 2021

AUTORES

Troncoso Gloria¹, Galvis Clara E.², Mariño Cristina³, Charpak Natalie⁴, Álvarez Martha⁵, López Pío⁶, Alarcón Claudia⁷, Colmenares Alejandro⁸, Fama Marcela⁹, Solano José María¹⁰, Celis Luz Astrid¹¹, Ovalle Oscar¹².

¹Pediatra Neonatóloga

²Pediatra Neonatóloga

³Infectóloga Pediatra

⁴Pediatra

⁵Infectóloga Pediatra

⁶Infectólogo Pediatra

⁷ Pediatra Neonatóloga

⁸ Neumólogo Pediatra y Epidemiólogo

⁹ Pediatra

¹⁰ Pediatra Neonatólogo

¹¹ Pediatra Neonatólogo

¹² Pediatra Neonatólogo

1.0 INTRODUCCIÓN.

La principal causa de mortalidad en los niños menores de 5 años es la prematurez y/o el bajo peso al nacer. Dentro del grupo de los lactantes de riesgo se incluyen ambos conceptos: recién nacido prematuro RNPT y recién nacido con bajo peso al nacer (1)

Los recién nacidos prematuros y/o de bajo peso representan alrededor del 10% de la cohorte de recién nacidos a nivel mundial. En el mundo, se registran alrededor de 15 millones de nacimientos prematuros y/o de bajo peso al año, evidenciándose una tendencia creciente. Diariamente ocurren 7.000 muertes de pacientes con esta condición, el porcentaje de muertes en niños menores a 5 años prematuros viene en ascenso, lo que en 1990 representaba un 40% se ha incrementado hasta el 47% en 2017 . (1)

En Colombia, el 12% de los recién nacidos son prematuros, lo que significa alrededor de 80.000 mil niños prematuros en promedio al año (2,3,4); en el 2018 de 637669 neonatos, 76520 fueron prematuros). En un estudio descriptivo de corte transversal realizado por el instituto nacional de salud (INS) donde se observó el comportamiento de la prematuridad en Colombia entre los años 2007 y 2016, se encontró que el 9.07% de los nacimientos correspondían a RNPT, con el porcentaje más bajo para el 2007 (8.49%) y más alto para el 2016 (9.49%), evidenciándose un aumento sostenido en los últimos 5 años, lo que corresponde a 10 RNPT por cada 1000 nacidos vivos. (2) Los recién nacidos con bajo peso (<2.500 g) representan 9% de los nacidos vivos. La tasa de mortalidad neonatal reportada es de 8 por cada 1.000 nacidos vivos, levemente inferior a la tasa latinoamericana de 10 por cada 1.000 nacidos vivos. (5,6,7)

Aunque las complicaciones secundarias a la prematurez han disminuido con una reducción de más o menos 50% entre el 1990 y 2013, éstas siguen siendo la principal causa de muerte en recién nacidos, representado el 36% de las muertes neonatales. (8)

Datos provenientes de la Fundación Madre Canguro (Bogotá), en el país se cuenta con 35 planes canguros aproximadamente, los cuales están concentrados principalmente en Bogotá, Cartagena y Medellín. El 80 % de los pacientes que ingresan a estos planes canguros tienen antecedente de prematurez de 32 a 35 semanas y pesan más de 1800 gramos a su ingreso. A los dos meses de edad cronológica reciben la primera dosis de vacunación, siguiendo el lineamiento de madre canguro, con vacuna acelular para pertussis combinada con otros antígenos. En la actualidad el 40% de los planes canguros en Bogotá siguen esta recomendación de vacunación, razón por la cual es importante unificar conceptos con el fin de disminuir el impacto que puedan tener las enfermedades inmunoprevenibles en este grupo de pacientes, así como lograr el uso de vacunas que presenten un perfil de seguridad e inmunogenicidad adecuado para este grupo etareo. (datos tomados de la experiencia del plan madre canguro)

2.0 INMUNOGENICIDAD EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO

Todo Recién Nacido independiente de su edad gestacional tiene un sistema inmune en proceso de maduración que va paralelo a la edad cronológica y a la exposición a antígenos (9,10). Sin embargo, los R.N. prematuros tiene una mayor susceptibilidad a las infecciones, lo que se explica por diversos mecanismos como un menor tiempo para la transferencia de anticuerpos maternos con una menor producción de anticuerpos, aunque ésta aumenta de manera progresiva a partir de la semana 20 y también a una inmadurez general de todos los mecanismos de defensa a nivel de piel, mucosas, respuesta celular innata y adaptativa entre otras (9,10,11,12,13).

Otros mecanismos que afectan a los RNPT son un recuento absoluto de linfocitos disminuidos T y B, respuesta inadecuada de Ac de corta duración de predominio IgM, inmadurez de las células presentadoras de antígeno, y mala respuesta de predominio TH2 (antiinflamatoria), el uso de esteroides en el periodo perinatal para maduración pulmonar y manejo de comorbilidades del prematuro, además el paso transplacentario de anticuerpos maternos es directamente proporcional a la edad gestacional y su vida media postnatal es alrededor de 45 días (9,10,11,12,13).

Los R.N. prematuros en general presentan un mayor riesgo de infecciones (13,14), el cual es evidente en enfermedades inmunoprevenibles, presentando un mayor riesgo de hospitalización y complicaciones (15,16,17,18,19). Particularmente en el caso de tosferina, se ha encontrado un riesgo mayor, tanto de infección como de severidad del cuadro clínico en los prematuros, así como en los de bajo peso.

En un estudio de casos y controles realizado en California en niños menores de 4 meses de edad, durante la epidemia de tosferina entre los años 2013 y 2014, se evaluaron factores de riesgo para esta enfermedad, encontrándose que el antecedente de madre adolescente, prematurez y etnia hispánica eran factores de riesgo independientes para infección por Bordetella pertussis. (20)

En un estudio realizado en Noruega, se encontró 1,6 veces más reporte de casos de tosferina en prematuros que en lactantes a término, siendo el riesgo inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer (21).

Algunas series de casos han encontrado correlación entre los casos de tosferina maligna y prematurez. (22,23)

En una revisión realizada por el CDC entre 1992-1993, de 23 muertes por tosferina el 60% correspondían a prematuros menores de 36 semanas. Todas las muertes tuvieron como complicación neumonía, 4 casos con convulsiones (17%) y 3 casos de encefalopatía (13%). (24)

En un análisis de mortalidad infantil en USA entre 1999 y 2004 se registraron 91 muertes por tosferina en lactantes menores de siete meses, encontrándose como factor independiente asociado a la muerte por tosferina, un peso al nacer menor a 2500 grs. (25)

Los estudios demuestran que las vacunas son inmunogénicas en recién nacidos prematuros. Aunque la magnitud de la respuesta inmune puede ser a veces menor, en la mayoría de los casos se logran respuestas protectoras y duraderas. (9, 26, 27,28)

Algunos conceptos relevantes en RNPT y la respuesta inmune a vacunas se describen a continuación: (9,14,26,27,28)

- Respuesta Innata: Aunque la presentación y reconocimiento de antígenos estén disminuidos, está claro que a la exposición a los antígenos purificados de la vacuna apoyan el desarrollo de receptores de reconocimiento antigénico.
- Dado que el traspaso de anticuerpos maternos se correlaciona con la edad gestacional, a menor edad gestacional, menor posibilidad de interferencia de anticuerpos maternos con los anticuerpos generados por el R.N. a la vacuna.
- La respuesta T dependiente de los RNPT está conservada y, por lo tanto, la respuesta a vacunas conjugadas genera la respuesta esperada con producción de anticuerpos y células de memoria. Las vacunas utilizadas en prematuros de acuerdo a su edad cronológica son vacunas conjugadas que generan respuesta T dependiente.
- El uso de esteroides en el período perinatal y neonatal no ha demostrado reducir la respuesta a vacunas.
- Reportes de la literatura demuestran que los prematuros son capaces de desarrollar una respuesta celular al ser expuesto a vacunas de tipo toxoide con la producción de interferón e interleucinas 5 y 13.

Las vacunas combinadas que contienen antígenos de pertussis acelular han demostrado ser inmunogénicas; el nivel de anticuerpos contra toxina pertússica logrado en lactantes prematuros es semejante al logrado en niños a término, con el uso de diferentes vacunas combinadas y diferentes esquemas (26,29,30,31). En un estudio comparativo, tampoco se encontraron diferencias en la respuesta celular a las vacunas de célula completa versus las vacunas acelulares en lactantes prematuros (32). Además es importante anotar que en diferentes revisiones sistemáticas de la literatura se ha encontrado que la duración de la inmunidad después de la vacunación contra pertussis con célula entera o acelular no difiere sustancialmente y puede perdurar alrededor de 4 a 12 años, y ni la vacunación ni la enfermedad natural ofrecen protección a largo plazo. Por lo que las estrategias para el control y prevención de pertussis debe ser la vacunación a lo largo de la vida, adherirse a los tiempos de vacunación, completar la serie primaria y los refuerzos, con el fin de mantener altas tasas de cobertura en la población (33).

3.0 REACTOGENICIDAD DE LA VACUNACIÓN EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO Y/O BAJO PESO.

Los eventos adversos post vacunación incluyendo el deterioro cardiorrespiratorio generan dudas tanto en el médico como en el personal de vacunación porque son difíciles de distinguir de las complicaciones propias de la condición de prematurez; por esta razón se hace un innecesario retraso en el inicio de las vacunas en los lactantes prematuros, colocándolos en un mayor riesgo de presentar enfermedades inmunoprevenibles y sus complicaciones. (34)

El temor a los eventos adversos es una de las razones para el retraso en la administración de las vacunas en esta población. Un estudio de los años 90 reportó retraso de 6 a 40 semanas

en 30-70% de los lactantes prematuros (35). mientras otro estudio reportó la menor probabilidad de alcanzar los esquemas de vacunación del año en los que nacieron con muy bajo peso al nacer (36).

En algunos estudios se ha demostrado que las vacunas contra tosferina de células completas tiene una incidencia significativamente mayor de eventos adversos, en particular, fiebre, llanto persistente y síndrome de hipotonía comparado con vacunas acelulares; en un estudio prospectivo realizado en Turquía del 2003 al 2008, se evaluaron 1422 lactantes que recibieron 4583 dosis de pertussis acelular y 198 de vacuna de célula completa describiéndose que la vacuna de célula completa fue más reactogénica en todas las dosis y, en relación a los eventos locales se encontró una incidencia 10 veces mayor, para los eventos sistémicos 12 veces y para la fiebre 10 veces (36). En una revisión sistemática de la literatura recientemente publicada, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los eventos adversos post primera dosis de célula entera vs primera dosis de vacuna acelular: reacciones locales: RR 2.73 (2.33, 3.21), dolor en el lugar de la inyección: RR 4.15 (3.24, 5.31), edema en el lugar de la inyección: RR 4.38 (2.70, 7.12), fiebre > 38 °C: RR 9.21 (5.39, 15.76), somnolencia: RR 1.34 (1.18, 1.52) y vómito: RR 1.28 (0.91, 1.79)] (37,38,39,40,41,42). En el caso particular de los prematuros, cuando se realizan estudios de monitorización post vacunación con vacuna contra tosferina de células enteras, se encuentra un aumento en la incidencia de apneas que va de un 7-23 %, recurrencia de apneas de un 12% y un 50% de aumento en el número de episodios de apnea y bradicardia dentro de las 72 horas post inmunización (37). Respecto a las vacunas acelulares, los eventos cardiorrespiratorios en recién nacidos prematuros estables en comparación con los recién nacidos a término no presentan diferencias importantes, siendo similares en ambos grupos de pacientes (41). Las vacunas acelulares en general presentan un mejor perfil de seguridad, tanto en los lactantes a término como en los lactantes prematuros (26,30, 31, 32, 37, 38, 39, 40, 41,44,45).

En dos estudios de cohorte en Dinamarca y en Noruega, donde se han utilizado diferentes vacunas acelulares para el control de la tosferina que incluyeron más de un millón y medio de lactantes prematuros en un seguimiento de más de 10 años, se encontró que las vacunas acelulares mostraron una efectividad semejante a las vacunas de células completas en lactantes prematuros; en la cohorte de Noruega por ejemplo, la efectividad reportada fue de un 73%, 80% y 93% para la primera, segunda y tercera dosis respetivamente, muy semejante a la reportada para lactantes a término. (26).

En un estudio de cohorte retrospectivo, en el que se evaluaron durante 72 horas posteriores a la vacunación recién nacidos prematuros con y sin DBP (displasia broncopulmonar), la presencia de descompensación respiratoria como presencia de apneas, bradicardia y desaturación, fue poco común y no significativo tanto en los pacientes con y sin DBP. (46)

4.0 VALOR DE LAS VACUNAS HEXAVALENTES

Una de las ventajas de las vacunas combinadas de varios componentes como las hexacombinadas o hexavalentes, es la de disminuir el número de inyecciones en los esquemas de vacunación dado que varios estudios evidencian que el recién nacido siente dolor, a diferencia de la percepción errada que se tenía ante la sensación del dolor en este grupo de edad. Los recién nacidos que ingresan a las unidades de cuidado neonatal (UCIN), están expuestos a múltiples procedimientos que generan estímulos dolorosos y que desencadenan una respuesta fisiológica y comportamental además de disrupción hormonal, las cuales pueden contribuir a alteraciones en el neurodesarrollo principalmente de lactantes pretérmino. La exposición repetida a estímulos dolorosos en el recién nacido prematuro trae consecuencias con relación a procesamiento del dolor a nivel central, excitación neuronal con alteración del equilibrio entre muerte y supervivencia neuronal, disminución de la mielinización y afectación funcional del sistema límbico, entre otros, trayendo consecuencias tanto cognitivas como somato sensoriales. Por lo tanto, los estímulos nocivos en prematuros como en el caso del dolor tienen implicaciones neurológicas a corto y largo plazo. (47-50)

Durante el primer año de vida, el neonato con estancia prolongada en UCIN, con exposición prolongada a estímulos sensoriales y dolorosos, se ha asociado con una mayor expresión de dolor durante las inmunizaciones, especialmente en el lactante prematuro (49)

La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre otras, recomiendan que se debe reducir el número de procedimientos invasivos para el recién nacido mediante el uso de medidas no farmacológicas y con medidas farmacológicas la sensación de dolor durante el período neonatal y posteriormente para reducir los efectos que se pueden generar con el dolor. (51)

En el actual programa ampliado de inmunizaciones (PAI) de la OMS, un niño a los 9 meses ya ha recibido de 12 a 13 dosis de vacunas, con un promedio de 8 a 9 inyecciones en estos meses. En Colombia, en los primeros 6 meses de vida el lactante ya ha recibido alrededor de 10 punciones aproximadamente (51,52)

El 25-40% de los padres durante el proceso de vacunación están angustiados porque su hijo presentará dolor y, el 85% considera que el personal de salud debe encontrar medidas para disminuir el dolor asociado a la vacunación mientras que el 95% desearía disminuir el dolor de sus hijos por la vacuna; todo esto conlleva a una baja adherencia a los programas de inmunización y a un riesgo asociado a las infecciones inmunoprevenibles. (53)

Adicionalmente, existen ventajas logísticas con el uso de vacunas combinadas y la OMS (53-54) considera que dentro de los estos beneficios están:

- Reducen el costo de almacenamiento y administración.

- Reducen el número de visitas al pediatra para completar esquema de vacunación, siendo esto es importante porque algunos padres y cuidadores, tienen objeciones con relación a dos o más pinchazos durante una única vista debido al dolor, miedo a las agujas y a la posibilidad de eventos adversos.

Igualmente se considera que no existe evidencia de que la administración de varios antígenos en vacunas combinadas sobrecargue el sistema inmune, el cual tiene la capacidad de responder a millones de antígenos al mismo tiempo. Por otro lado, la combinación de antígenos usualmente no aumenta el riesgo de reacciones adversas, de hecho, puede llevar a una disminución de estos (54).

En una encuesta realizada en Japón a 1243 mujeres que tenían por lo menos un hijo de 2 o 3 meses de edad, las madres refirieron una clara preferencia por las vacunas que previenen múltiples enfermedades debido a un menor número de inyecciones por visita y a un menor riesgo de eventos adversos (55).

El uso de vacunas combinadas se ha relacionado con mejoría en los tiempos de vacunación. En un estudio realizado en Alemania se encontró que el uso de IPV en la combinación hexavalente, permitía que el lactante completara su esquema de vacunación a 14,4 meses mientras que, en el caso de vacunas tetra o pentavalentes, el esquema se completaba a los 16,7 meses y con monovalentes hasta los 18 meses (56).

Para determinar el impacto del uso de las vacunas combinadas en las tasas de coberturas de vacunación, se realizó un estudio retrospectivo en el departamento de salud de Georgia entre enero y septiembre del 2003, encontrándose que con el uso de vacunas combinadas se aumentan de manera significativa las tasas de cobertura para todos los antígenos; en el caso particular de la tercera dosis de difteria, tétanos y tosferina, el Odd Ratio fue de 2.56 (2.08 – 3.15) y para polio tercera dosis de 1.45 (1.31–1.61) (57).

En un estudio observacional realizado en la Clínica Mayo en los Estados Unidos donde se valoraron 150 niños, un grupo de 15 a 18 meses y otro de 4-6 años, se encontró que, en todas las edades durante la fase de preparación de la vacuna, el nivel de estrés fue severo, utilizando una escala modificada con puntuación mayor o igual a 3. Durante el procedimiento el nivel de estrés en niños de 15-18 meses fue del 92.7%, con mayor impacto si ya habían tenido una experiencia dolorosa previa. (53) tal como se sucede en el caso de los RNPT.

Por lo anteriormente mencionado, es importante buscar medidas para reducir el dolor asociado a procedimientos tales como la vacunación, como una buena estrategia global (51) utilizando estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Una estrategia no farmacológica en vacunación es el uso de vacunas combinadas reduciendo así el número de inyecciones y mejorando por lo tanto la adherencia a los esquemas de vacunación (53).

En el caso particular de Colombia, no existen datos publicados en cuanto a cobertura exacta, cumplimiento de esquema y oportunidad de vacunación del RNPT.

5.0 EXPERIENCIA LATINOAMERICANA CON VACUNAS DE PERTUSSIS ACELULAR

Desde el 2013, Argentina implementó exitosamente un lineamiento sobre el uso de vacuna hexavalente acelular en pacientes prematuros para la prevención de enfermedades inmunoprevenibles en esta población vulnerable (58).

El comité asesor de vacunas del PAI en Chile (CAVEI), después de encontrar un aumento en el reporte de eventos adversos asociados a la vacuna (ESAVI) de un 85% entre enero 2016 y mayo 2017 vs enero 2014 y mayo 2015, relacionado con el cambio al uso de vacuna pentavalente celular procedente de un productor de la India, junto con un aumento en el reporte de apneas en el prematuro de 31% y un aumento particularmente de ESAVI en prematuro de 400%, recomienda la incorporación de una vacuna hexavalente para prematuros en enero de 2018 y, posteriormente en diciembre de 2018 la extiende a toda la población infantil en las 3 dosis de la primovacuna y el primer refuerzo. (59,60,61)

Recientemente, México ha introducido en sus PAI la utilización de vacuna hexavalente para todos los niños, incluidos los prematuros. Otros países latinoamericanos como Panamá y Costa Rica ya utilizaban previamente vacunas combinadas acelulares en sus programas de vacunación. (62).

En Colombia, el Lineamiento Madre Canguro establece en sus recomendaciones sobre inmunización la utilización de vacunas acelulares combinadas: “Se recomienda altamente el suministro biológico con componente pertussis acelular (DTaP) debido al alto riesgo neurológico (apneas, convulsiones, fiebre), con el componente de célula entera (63).”

Siguiendo la evidencia científica y las recomendaciones emitidas por las diferentes asociaciones médicas de Neonatología y Pediatría europeas, americana así como las nacionales, desde hace varios años algunos de los programas canguros en Colombia vienen utilizando vacunas acelulares, inicialmente con presentación de pentavalentes y desde el 2018, ya varios centros de programas Canguros han acumulado experiencia con el uso de vacuna hexavalente por las ventajas programáticas que ellas ofrecen.

6.0 RECOMENDACIONES ACTUALES PARA LA VACUNACIÓN EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

Organismos de referencia internacional, como el CDC de Atlanta, la Academia Americana de pediatría y el Green Book del programa de inmunización del Reino Unido, recomiendan que los lactantes prematuros reciban la vacunación de rutina de acuerdo con el esquema y edad cronológica, independientemente de la edad gestacional y peso al nacer, tal como se recomienda a los lactantes a término. Para los pacientes que al momento de la vacunación se encuentren hospitalizados y que haya presentado algún evento cardiorrespiratorio se debe colocar la vacuna durante su estancia hospitalaria y se monitorizara durante 48 horas. (64,65,66)

7.0 RECOMENDACIÓN FINAL DE LA POSICIÓN DEL GRUPO DE EXPERTOS ASCON CON APOYO DE AS

Los RNPT constituyen un grupo vulnerable con muy alto riesgo de morbilidad y mortalidad asociada a enfermedades inmunoprevenibles. A pesar de la inmadurez en su inmunidad asociada a el parto pretérmino, y por lo riesgos anteriormente mencionados, estos RNPT deben vacunarse a los dos meses de edad cronológica (postnatal) independiente de su edad gestacional, peso al nacer, o peso en el momento de la vacunación, sin modificar la dosis y con la misma frecuencia de vacunación que la población general, con el fin de disminuir el riesgo exposicional a las infecciones inmunoprevenibles; además está ampliamente demostrado que la respuesta serológica al completar los esquemas es apropiada.

La vacuna hexacombinada o hexavalente que confiere protección contra difteria, tétanos, pertussis (componente acelular), Haemophilus influenzae tipo b, hepatitis B y polio representa la mejor opción para garantizar una mayor adherencia al esquema PAI de los lactantes con historia de prematurez en nuestro país. Esta vacuna permite disminuir el dolor de múltiples punciones, disminuye el número de eventos adversos como crisis de llanto, hipotonía, cuadros febriles agudos, convulsiones, apneas. Así mismo, por mayor adherencia permite completar los esquemas en el tiempo apropiado.

En los recién nacidos prematuros que se encuentran hospitalizados, en caso de cumplir los dos meses de edad cronológica durante la hospitalización, si están estables cardio respiratoriamente, con ganancia de peso adecuada, se recomienda vacunarlos, y observarlos por 48 horas. No hay justificación de demorar inmunizaciones en RNPT tratados con esteroides.

Esta estrategia debe ser apoyada con intervenciones educativas lideradas por los neonatólogos y debe iniciarse desde la hospitalización con información a los padres de manera que se asegure la protección oportuna a los RNPT.

8.0 APÉNDICE 1 DEFINICIONES DE TÉRMINOS

- **Recién Nacido Prematuro (RNPT):** Los recién nacidos prematuros (RNPT), según la OMS, son aquellos recién nacidos antes de la semana 37 de edad gestacional y se clasifican en: prematuro extremo (< 28 semanas), muy prematuro (28- 32 semanas), prematuro moderado o tardío (32 a 37 semanas). (1)
- **Vacuna combinada:** hace referencia a una vacuna que contiene más de un componente antigénico de uno o de diferentes microorganismos que se administran conjuntamente en una misma aplicación. (64) En la literatura se puede hacer referencia a vacuna combinada o a vacuna polivalente (hexavalente, pentavalente, etc.)

9.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO (2015). Preterm birth, Factsheet No. 363. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/on> 17 June 2016.
2. Ospina, M. Mercado, R. Comportamiento de la prematuridad en Colombia durante los años 2007 y 2016. Instituto Nacional de Salud Dirección de Investigación en Salud Pública Grupo de Salud Materna y Perinatal.
3. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/implementacion-programa-canguro.pdf>.
https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Completa_Premat.pdf.
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84; PMID:18177778; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4).
6. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones>.
7. <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.DYN.NMRT?locations=CO&view=chart>
8. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators, Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–71.
9. Bonhoeffer J. et al. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child* 2006;91:929–935. doi: 10.1136/adc.2005.086306.
10. Vesikari T. *Pediatric Vaccines and Vaccination*. Springer International Publishing. 2017.
11. Spencer S, Garcia-segra L, Moss T, The immune consequences of preterm birth, *Neurosci* 2013;7:79.
12. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996;36:248–55.
13. Van den Berg JP et al. *Early Hum Dev*. 2011 Feb;87(2):67-72. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.11.003

14. Gagneur A, Pinquier D, and Quach C, Immunization of preterm infants, *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 11:11, 2556--2563; November 2015.
15. Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr* 1996; 654-9
16. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, et al. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154 (1): 55-61
17. Shinefield H, Black S, Ray P, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Mar; 21 (3): 182-6
18. Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, Davis RL. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics* 1999;103:E3.
19. Louie JK, Gavali S, Acosta M, Samuel MC, Winter K, Jean C, et al. Children hospitalized with 2009 novel influenza A(H1N1) in California. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:1023-31.
20. Winter & Harriman. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Feb;37(2):126-131. doi: 10.1097/INF.0000000000001707
21. Riise , ØR, Laake I, Vestrheim D, Flem E, Moster D, Riise Bergsaker MA 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(5): e151-6.
22. Donoso A1, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Severe pertussis: State of the art. *Rev Chilena Infectol*. 2012 Jun;29(3):290-306
23. Kundrat SL, Wolek TL, Rowe-Telow M. Malignant pertussis in the pediatric intensive care unit. *Dimens Crit Care Nurs*. 2010 Jan-Feb;29(1):1-5.
24. Wortis N, Strebel PM, et al. Pertussis deaths: report of 23 cases in the United States, 1992 and 1993. *Pediatrics*, 1996; 97(5): 607-12.
25. Haberling et al. Infant and maternal risk factors for pertussis-related infant mortality in the United States, 1999 to 2004. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Mar;28(3):194-8. doi: 10.1097/INF.0b013e31818c9032.
26. Aronsson B, Chrapkowska C, Greve-Isdahl M et al, Vaccination of preterm infants against pertussis and pneumococci, immunogenicity, effectiveness and safety. Norwegian Institute of Public Health 2018.
27. M. C. Suarez-Arrabal et al. Vacunaciones en niños prematuros: actualización. *An Pediatr Contin*. 2014;12(3):103-10
28. Cordero J. L. Vacunación en los prematuros .. 2008 www.aeped.es/protocolos/
29. Slack MH, Schapira D. Severe apnoeas following immunisation in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:F67-F68
30. Schloesser R, Fischer D, Otto W et al, Safety and Immunogenicity of an Acellular Pertussis Vaccine in Pretermatures Infants, *Pediatric*, 103 Vol 5. 1-4 1999
31. Czajka,H et al, Vaccination of preterm infants by polyvalent vaccines: immunogenicity and safety- review of literature. *Development Period Medicine*, 2014. XVIII,3.
32. Vermeulen F, Verscheure V, Damis E, et al, Cellular Immune Responses of Preterm Infants after Vaccination with, Whole-Cell or Acellular Pertussis Vaccines. *CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY*, Feb. 2010, p. 258-262.

33. S. Esposito. Prevention of pertussis: from clinical trials to Real World Evidence. *J PREV MED HYG* 2018; 59: E177-E186.
34. Sisson H, Gardiner E and Watson R. Vaccination timeliness in preterm infants: An integrative review of the literature. *J Clin Nurs*. 2017 Dec;26(23-24):4094-4104.
35. Magoon MW, Belardo IJ, Caldito G. Delays in immunizations of high-risk infants during the first two years of life: special care for the high risk infant should not mean special immunization schedules. *J Perinatol* 1995]
36. Langkamp DL, Hoshaw-Woodard S, Boye ME, Lemeshow S. Delays in receipt of immunization in low-birth weight children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:167-72
37. Korkmaz HA et al. Comparison of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines and whole-cell pertussis-tetanus-diphtheria vaccines in infancy. *Paediatr Int Child Health*. 2014 Aug;34(3):198-202.
38. Macías M1, Lanata CF, Zambrano B, Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):e126-32.
39. Asad A, Common Queries About Immunizations in Preterm Infants. *Pediatr Ann*. 2018 Apr 1;47(4):e147-e153.
40. Pichichero M, Deloria M, Rennels M. et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children. *Pediatrics*. 1997 Nov;100(5):772-88.
41. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P et al, A Controlled Trial of Two Acellular Vaccines and One Whole-Cell Vaccine against Pertussis. *N Engl J Med* 1996; 334:341-349.
42. Zhang, L, Prietsch.S, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane database of systemic review* 2014. Issue 9. Art. No. CD001478
43. Patterson J, Kagina BM, Gold M, et al Comparison of adverse events following immunisation with acellular and whole-cell pertussis vaccines: A systematic review. *Vaccine*. 2018 Sep 25;36(40):6007-6016.
44. Martinelli D, Fortunato F, Moffa L, Del Matto G, Prato R. Post-marketing surveillance of Hexyon vaccine administered in preterm infants in the Apulia region (Italy) in 2017, Poster at SPID, Slovenia, Mayo 6-11, 2019
45. Ramsay ME, Miller E, Ashworth LA, Coleman TJ, Rush M, Waight PA. Adverse events and antibody response to accelerated immunisation in term and preterm infants. *Arch Dis Child*. 1995;72:230-232
46. Montague, E (2018). Respiratory Decompensation and Immunization of Preterm Infants. *PEDIATRICS* Volume 137, number 5, May 2016: e2 0154225.
47. Grunau, R.E., et al. 2009. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain* 143, 138-146.
48. Emilie Courtois et al, Epidemiology and neonatal pain management of heelsticks in intensive care units: EIPPAIN 2, a prospective observational study. *International Journal of Nursing Studies* 59 (2016) 79-88
49. Ranger, M., Grunau, R.E., 2014. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Manag*. 4, 57-67.
50. Emilie, C. et al. The burden of venipuncture pain in neonatal intensive care units: EIPPAIN 2, a prospective observational study. *International Journal of Nursing Studies* 57 (2016) 48-59

51. Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper – September 2015.
52. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules
53. Jacobson R, Swan A, Adegbenro A et al. Making vaccines more acceptable — methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with. *Vaccine* 19 (2001) 2418–2427.
54. <https://vaccine-safety-training.org/combo-vaccines.html> WHO, vaccine safety basic, e learning course, module 1.
55. Shonoa A and Kondo M Mothers' preferences regarding new combination vaccines for their children in Japan, *human vaccines & immunotherapeutics* 2017, vol. 13, no. 4, 766–771.
56. Kalies H, Grote V, Verstraeten T et al, The Use of Combination Vaccines Has Improved Timeliness of Vaccination in Childre. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 507–512
57. Marshall, G, Happe LE, Lunacsek O, et al, Use of Combination Vaccines Is Associated With Improved Coverage Rates, *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 496–500.
58. http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000444cnt-2013-10_lineamientos-sextuple-en-prematuros.pdf.
59. <http://www.enfermeriaaps.com/portal/wp-content/uploads/2018/12/Calendario-de-vacunas-Chile-2019.jpg>
60. Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud, Gobierno Chile, Estadísticas de Farmacovigilancia de Vacunas 2012-2016. *Boletín Vigilancia de Laboratorio*, vol 7, No 5, Mayo 2017.
61. CAVEI, consejo Asesor de Vacunas e Inmunizaciones: postura del cavei ante la incorporación de la vacuna inactivada contra poliomielitis en el marco de la suspensión del uso de opv y evaluación de la inmunización del lactante con vacuna hexavalente
62. <https://hn.sld.pa/wp-content/uploads/2019/03/ESQUEMA-DE-VACUNACION-2019.pdf>
63. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/implementacion-programa-canguro.pdf>.
64. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General Recommendations on Immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1–64.
65. Saari T and the Committee on Infectious Diseases, Immunization of Preterm and Low Birth Weight Infants. *AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS CLINICAL REPORT .Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care*, *Pediatrics* 2003;112;193.
66. Public Health England. The Green Book. The UK immunisation schedule September 2016 Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-schedule-the-green-book-chapter-11>

ANEXO 1. ANÁLISIS DE COSTOS DE VACUNA HEXAVALENTE EN LACTANTES PREMATUROS

Los aspectos para considerar con respecto a los costos en vacunación son multifactoriales, no solo programáticos sino también sociales. Se realiza un análisis para el año 2017 con referencia la base de datos del DANE, base de datos de pobreza 2017 y la gran encuesta integrada de hogares (GEIH). Para una corte de nacimientos al 2017 de 656.714, de los cuales 9% fueron prematuros (59.551). Teniendo en cuenta los siguientes aspectos: (1,2,3,4)

1. Mejor tolerabilidad de las vacunas hexavalentes acelulares, menos eventos adversos locales y sistémicos (fiebre, apnea, entre otros) que las vacunas de célula entera, lo cual puede implicar hospitalizaciones en esta población y ausentismo laboral por parte de la madre. Según datos de la Secretaria Distrital de salud de Bogotá y revisiones de la literatura se presentan eventos adversos relacionados con la vacunación de DPT así: llanto persistente (100 a 6000 por cada 100000 dosis), convulsiones (57 por cada 100000 dosis), hipotonía- hiporreactividad (57 por cada 100000 dosis), anafilaxia (2 por cada 100000 dosis), encefalopatía (0 a 1 por cada 100000 dosis) (4). Esto equivale a 102 casos de convulsiones, 102 casos de hipotonía- hiporreactividad, 3.6 casos de anafilaxia y 1 caso de encefalopatía en cada cohorte de recién nacidos prematuros vacunados. Los costos por día de hospitalización, dada la posible necesidad de observación, en una unidad de cuidado intensivo son de \$1500000 diarios, y el promedio de hospitalización es de 2 días, equivalente a \$ 622.800.000 por cohorte anual de recién nacidos prematuros. Debido a esto también hay riesgo de no completar esquemas en prematuros, con un riesgo del 15% de hospitalizarse por esta patología, con un costo promedio de \$ 40.000.000 por cada hospitalización. Además se hace una estimación de los salarios para las mujeres en 2017, salario promedio \$ 15.460 pesos por día. Igualmente tener en cuenta los días trabajados perdidos en el contexto de mujeres en régimen subsidiado (51,9%, 3 días, 2,4,6 meses) y contributivo (2 días, dosis 2 meses). Por lo que el valor de salarios perdidos por días no trabajados para el año 2017 equivale a \$ 444.303.000 de los cuales \$ 339.454.500 corresponden a las mujeres de régimen subsidiado, y \$ 104.848.500 a las del régimen contributivo.

2. Reducción del número de inyecciones y costos asociados a estos: personal de enfermería, registro, depósito y almacenamiento del producto, uso de jeringas y generación de desechos que tienen un impacto económico en la vacunación, tiempo dedicado a la vacunación. El tiempo promedio de colocación de una vacuna oscila entre 17 y 26 minutos con un promedio de 24 minutos. Con una vacuna lista para usar puede disminuirse 3.5 min (1). En este caso los costos directos e indirectos son similares para los dos tipos de vacunas, excepto el costo de las vacunas y el valor de las complicaciones. El costo de colocar una vacuna menos el tiempo contabilizado de la enfermera, cuentas, actividades no rutinarias (inventarios, registros, pedidos, depósitos) jeringas, disposición de residuos equivale a \$USD 7.5 en 2007, (2) lo que para 2017 representa \$USD 10, que al valor calculado de \$2.951 por dólar serían \$ 29.510. Por cada dosis de vacuna que se coloca en forma hexavalente y no pentavalente +IPV, equivale a \$ 5.716.896.000.

3. Costos de la vacuna pentavalente + IPV corresponde a 4.3 USD vs Hexavalente 22 USD. Entonces el costo de colocar vacuna pentavalente + IPV en la población prematura del año 2017 es de \$ 2.266.981.513 mientras que el de la vacuna hexavalente es de \$ 11.598.510.066.

Con esto podemos concluir en el siguiente cuadro, que la vacunación con la vacuna DTaP es costo efectivo en los pacientes prematuros, ahorrando costos directos e indirectos. (5)

Así entonces:

Vacuna	Pentavalente	Hexavalente
Costo	\$ 2.266.981.513	\$ 11.598.510.066
Salario perdido	\$ 444.303.000	
Inyección adicional	\$ 5.716.896.000	
Complicaciones por vacunación	\$ 622.800.000	
Hospitalización por enfermedad	\$ 357.280.000.000	
Total	\$ 366.330.980.513	\$ 11.598.510.066
	\$ 354.732.470.447	

Referencias

- 1- DANE 2017. <https://www.dane.gov.co/>
- 2- Turner N, Rouse P, Airey S, et al. The cost of immunising at the general practice level. J Prim Health Care. 2009; 1:286–296.
- 3- Glazner JE, Beaty B, Berman S. Cost of vaccine administration among pediatric practices. Pediatrics. 2009;124 (suppl 5): S492– S498. 11. Glazner JE, Beaty BL, Pearson KA, et al. Using an immunization
- 4- Eventos adversos seguidos a la inmunización, SECRETARÍA DISTRITAL DE SALUD DE BOGOTÁ. Dirección de salud pública. <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Protocolos%20de%20Vigilancia%20en%20Salud%20Publica/Eventos%20Adversos%20Seguidos%20a%20la%20Inmunizaci%C3%B3n.pdf>
- 5- Noelia Speranza, Vigilancia de los efectos adversos por vacunas. Falsas contraindicaciones. <http://www.chlaep.org.uy/pdf/3-vigilancia-de-los-efectos-adversos-por-vacunas.pdf>
- 6- Economic Evaluation of the Routine Childhood Immunization Program in the United States, 2009 Fangjun Zhou, Abigail Shefer, Jay Wenger, Mark Messonnier, Li Yan Wang, Adriana Lopez, Matthew Moore, Trudy V. Murphy, Margaret Cortese and Lance Rodewald. Pediatrics April 2014, 133 (4) 577- 585, DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0698>.