

Vacunación frente a rotavirus en niños prematuros: una cuestión de tiempo

J. Álvarez-Aldeán¹, I. Salamanca de la Cueva²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga). ²Unidad de Investigación. Grupo IHP Pediatría. Sevilla

Resumen

La infección por rotavirus continúa siendo un problema relevante de salud pública en los países desarrollados, y los niños prematuros constituyen la población más vulnerable tanto en términos de riesgo de infección como por la gravedad de la misma. En la actualidad existen dos vacunas frente a rotavirus disponibles en España: la vacuna pentavalente bovina-humana reordenada (RotaTeq[®], MSD) y la monovalente humana atenuada (Rotarix[®], Glaxo-SmithKline Biologicals). Los datos de los ensayos clínicos y estudios observacionales indican que la vacunación anti-rotavirus en niños prematuros es bien tolerada y segura, con un perfil similar en este sentido al observado en niños nacidos a término. Por otra parte, los resultados de los estudios clínicos y observacionales también apoyan una eficacia similar a la comunicada en niños a término. Más aún, al tratarse de un grupo de mayor riesgo de infecciones, es posible teóricamente que el beneficio obtenido sea incluso mayor que en niños a término. La transmisión horizontal del virus vacunal, aun siendo posible, no ha sido documentada en ensayos clínicos y los estudios observacionales existentes hasta ahora sugieren un riesgo bajo. En consonancia con diversas recomendaciones nacionales e internacionales, consideramos que esta población, siempre que su condición clínica lo permita, debe recibir la vacunación frente a rotavirus sin retrasos, incluyendo su vacunación mientras estén hospitalizados, si así fuese necesario.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Niños prematuros, gastroenteritis aguda, rotavirus, vacunación

Abstract

Title: Rotavirus vaccine in preterm infants: a matter of time

Rotavirus infection continues to be a relevant public health problem in developed countries and premature children constitute a more vulnerable population both in terms of risk and severity of infection. Currently, there are two available vaccines against rotavirus in Spain: the pentavalent bovine-human reassortant vaccine (RotaTeq[®], MSD) and the attenuated human monovalent vaccine (Rotarix[®], GlaxoSmithKline Biologicals). Results from clinical trials and from observational studies indicate that anti-rotavirus vaccination in preterm infants is well tolerated and safe, with a similar profile in this regard to that reported in full-term infants. On the other hand, the results of clinical trials and observational studies also support efficacy similar to that reported in children at term. Moreover, as it is a group with a higher risk of infections, it is theoretically possible that the benefit obtained is even greater than in full-term children. The virus transmission to unvaccinated contacts, although possible, has not been documented in clinical studies and the studies published to date so far suggest a low risk in this regard. Consistently with various national and international recommendations, these authors therefore consider that this population, whenever its clinical condition permits, should receive vaccination against rotavirus without delays, including vaccination while hospitalized, if necessary.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Preterm infants, acute gastroenteritis, rotavirus, vaccination

Impacto de la infección por rotavirus

Los rotavirus infectan prácticamente a todos los niños antes de cumplir los 3-5 años y es mundialmente la primera causa de diarrea con deshidratación en menores de 5 años¹. A pesar de la disponibilidad de vacunas, la infección por rotavirus sigue causando más de 200.000 muertes al año, en especial en los países menos desarrollados². En España, la infección por rotavirus causa el 14-30 % de todos los casos de gastroenteritis aguda, requiriendo hospitalización una cuarta parte de ellos³.

Los niños prematuros están menos protegidos que los nacidos a término respecto a las infecciones en general y por rotavirus en particular, debido, entre otros factores, a una menor transferencia materna de anticuerpos y menor frecuencia de lactancia materna. Además, los niños prematuros suelen presentar infecciones por rotavirus más graves, con mayor riesgo de hospitalización, aumento de la dilatación intestinal, distensión abdominal y heces mucoides⁴⁻⁶. Por otra parte, se han descrito brotes epidémicos de gastroenteritis por rotavirus en las unidades de neonatología^{7,8}. Se estima que casi una cuarta

parte de los brotes epidémicos de infecciones víricas en estas unidades son debidos a rotavirus⁹, y entre los factores de riesgo implicados se encuentra la prematuridad⁸.

Eficacia y seguridad de la vacunación frente a rotavirus. Resultados en prematuros

En la actualidad existen dos vacunas frente a rotavirus disponibles en España o en los países de nuestro entorno: la vacuna pentavalente bovina-humana reordenada (RotaTeq[®], MSD; RV5) y la monovalente humana atenuada (Rotarix[®], Glaxo-SmithKline Biologicals; RV1). Respecto a la eficacia general de esta vacunación, varios metaanálisis en red de ensayos clínicos aleatorizados señalan que ambas vacunas son eficaces en la prevención de diarreas graves¹⁰. Un metaanálisis de estudios observacionales mostró que la efectividad a nivel poblacional es similar a la descrita en ensayos clínicos, con mejores resultados en países con ingresos altos y cuando se sigue el programa completo de vacunación¹¹. En Estados Unidos, tras 10 años de experiencia, la efectividad de las vacunas respecto a las hospitalizaciones y las visitas a urgencias es superior al 80%¹².

Ensayos clínicos aleatorizados en niños prematuros

Específicamente en niños prematuros, disponemos de datos de dos ensayos clínicos, uno europeo para evaluar la inmunogenicidad de dos dosis de RV1 en 1.009 niños prematuros (un 20% con edad gestacional de 27-30 semanas) frente a placebo¹³. Las tasas de seroconversión de anticuerpos anti-rotavirus IgA tras la segunda dosis fueron del 86% en el grupo vacunado (76% en aquellos con edad gestacional de 27-30 semanas y 88% en los neonatos de 31 a 36 semanas de gestación) y del 16% en el grupo que recibió placebo. La tolerabilidad de RV1 fue buena, presentando acontecimientos adversos graves el 5 y 7% de los prematuros que recibieron RV1 y placebo, respectivamente; la frecuencia de diarrea, vómitos y fiebre también fue similar entre RV1 y placebo.

En un análisis *post-hoc* de un ensayo clínico aleatorizado de eficacia que comparó RV5 y placebo, administradas en 3 dosis en más de 70.000 niños, se analizaron los resultados obtenidos por la vacuna en 2.070 niños prematuros¹⁴. En la población que recibió al menos una dosis de la vacuna o del placebo, la eficacia en la reducción de hospitalizaciones frente a placebo fue del 100% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 59-100%) y del 92% (IC del 95%: 57-100%) en la reducción de las visitas a urgencias. En un subgrupo de 308 prematuros en quienes se estudiaron de forma detallada la seguridad, la frecuencia de fiebre, vómitos, diarrea e irritabilidad, la eficacia fue similar entre RV5 y placebo.

Estudios observacionales en niños prematuros

Existen pocos datos de efectividad en vida real en niños prematuros (tabla 1)¹⁵. Sin embargo, el impacto en vida real de la vacu-

nación en niños prematuros sobre hospitalizaciones se evaluó en un análisis del estudio IVANHOE, un estudio poblacional prospectivo en Brest (Francia), donde se inició un programa de vacunación con RV5 en 2007 y en el que se monitorizaron las hospitalizaciones asociadas a rotavirus utilizando un sistema de vigilancia hospitalaria iniciado 5 años antes de la introducción de la vacunación¹⁶. Utilizando datos de 217 niños prematuros de la cohorte IVANHOE vacunados entre 2007 y 2010, Roue et al. comunicaron que el número de hospitalizaciones se redujo por un factor de 2,6 en las dos primeras temporadas epidémicas tras la vacunación y por un factor de 11 en la tercera temporada¹⁷, unos resultados algo superiores a los obtenidos en la cohorte global en niños menores de 2 años¹⁶. En conjunto, los estudios observacionales publicados hasta la fecha muestran que la vacunación frente a rotavirus en niños prematuros presenta un buen perfil de tolerabilidad y seguridad, consistente con el comunicado en los ensayos clínicos y en niños a término; estos buenos resultados también se han observado en las series publicadas en niños prematuros con patología gastrointestinal relevante^{15,18,19}, como la enterocolitis necrotizante.

Además, en un análisis retrospectivo de los datos de más de 1,6 millones de vacunaciones realizadas entre 2001 y 2015 en Michigan (EE. UU.), la tasa de cobertura vacunal frente a rotavirus fue del 87% para peso normal, 82% para peso bajo y 64% para peso muy bajo²⁰. Para niños con peso normal, bajo y muy bajo, la reducción de las tasas de hospitalización por rotavirus fue del 91, 98 y 93%, respectivamente, y la reducción en las tasas de hospitalización por gastroenteritis aguda en comparación con niños no vacunados fue del 62, 72 y 71%, respectivamente.

Riesgo de invaginación intestinal en la vacunación frente a rotavirus

Ni los ensayos ni los estudios observacionales con RV1 y RV5 realizados en niños prematuros comentados anteriormente comunicaron casos de invaginación intestinal. Sin embargo, los datos postautorización y metaanálisis de estudios observacionales muestran un riesgo aumentado y similar entre RV1 y RV5 de invaginación intestinal^{21,22}, sugiriendo que se trata de un efecto de clase. Se ha estimado que, sin vacunación, 1 de cada 5.208 niños presentará un episodio de invaginación intestinal, mientras que entre los vacunados la frecuencia será de 1 de cada 4.785 niños²³. Este riesgo se observaría en general en los niños vacunados, no específicamente en los prematuros.

Diseminación y transmisión del virus vacunal en niños prematuros hospitalizados

Una de las razones por las que la vacuna se utiliza menos en prematuros y, en general, en las unidades de neonatología es el potencial riesgo de transmisión horizontal como consecuencia de la eliminación en heces del virus vacunal. Por esta razón, algunos organismos recomiendan que la vacunación anti-rotavirus en neonatos no se realice antes del alta del niño. En nuestra opinión y la de otros comités asesores, los datos que disponemos en la actualidad no apoyan esta medida.

Estudios observacionales de vacunas frente a rotavirus en niños prematuros

Autor y año	Diseño y ámbito	Características de la muestra	Datos de la vacunación	Inmunogenicidad
Crawford, 2014	Retrospectivo Australia 2008-2009	n= 57 Edad (M): 5 años EG: 42% <28 SG PN: 86% <1.500 g	RV5 83% 3 dosis 1.ª dosis (M) a 81 días (17% >90,3 días) 3.ª dosis (M) 207 días	NC
Fang, 2012	Serie de casos Australia 2007-2009	n= 9 con síndrome del intestino corto funcional EG (M) 26 semanas PN (M): 737	RV5	NC
Hiramatsu, 2018	Prospectivo Japón 2014-2015	n= 19 vacunados/49 no vacunados EG vacunados/no vacunados 27/34 semanas	RV1 y RV5	NC
Jacques, 2015	Prospectivo Reino Unido 2014 UCIN	n= 28 EG: 24-42 semanas	Vacuna: NC 19 (68%) fueron vacunados. De los 9 no vacunados: 3 por edad, 3 por antecedentes de enterocolitis, 2 por intolerancia a la alimentación, 1 por cirugía programada	NC
Javid, 2013	Prospectivo EE.UU. 2009-2012	n= 15 EG: 24-37 semanas PN: 0,59-3,55 kg	RV1 (2 casos RV5 en 2.ª y 3.ª dosis). 15 niños con fracaso intestinal completaron las 2 dosis, pero 1 niño abandonó el estudio	12/14 (86%) presentaron seroconversión para la IgA anti-rotavirus
Kilich y Anthony, 2015	Retrospectivo Reino Unido 2014	n= 13/73 candidatos a vacunación en el hospital EG: <32 semanas	RV1 5/13 (38%) recibieron la 1.ª dosis en el hospital	NC
Monk, 2014	Retrospectivo EE.UU. 2008-2010	n= 96 vacunados n= 801 no vacunados vecinos EG: vacunados 33 semanas PN: 1,97 kg	RV5 89/96 recibieron una dosis. 5/96 recibieron 2 dosis. 2/96 recibieron 3 dosis	
Roué, 2014	Cohorte prospectivo poblacional Francia 2007-2010	n= 217 vacunados EG: 25-36 semanas	RV5 100% recibieron al menos 1 dosis	NC
Smith, 2011	Prospectivo, piloto EE.UU. 2008-2009	n= 15 EG (m): 29 semanas	RV5 En las 2 primeras semanas 8/15 (53%) presentaban al menos un antígeno en heces (EIA) y 13/15 (87%) eran positivos según TR-PCR	NC
Stumpf, 2013	Prospectivo EE.UU. 2008-2010	n= 78 vacunados EG (m): 28 semanas PN (m): 1.096 g	RV5 Sólo se vacunaron 78/213 (37%) entre los datos de alta de la UCIN en el periodo de estudio; 48 (23%) por edad elevada para vacunación	NC
Thrall, 2015	Retrospectivo Canadá 2011-2013	n= 102 EG (m): 31 semanas PN (m): 1.598 g	RV5 102 una dosis 36 dos dosis 16 tres dosis	NC

EG: edad gestacional; EIA: electroinmunoensayo; IC: intervalo de confianza; M: mediana; m: media; NC: no comunicado; PN: peso al nacimiento; RV1: vacuna monovalente humana atenuada; RV5: vacuna pentavalente bovina-humana reordenada; TR-PCR: reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

<i>Efectividad</i>	<i>Seguridad</i>	<i>Diseminación y transmisión</i>
NC	NC	NC
NC	La vacunación no parece afectar a las pérdidas líquidas a través de la ileostomía (excepto 1 paciente con pérdidas graves de peso o excreción de sodio urinario)	NC
NC	Sin casos de vómitos o fiebre. Diarrea o deposiciones líquidas: vacunados/no vacunados: 3/2	Excreción de la cepa vacunal en el 100% de los vacunados. No se detectó genoma del virus vacunal (TR-PCR) en ningún niño no vacunado
NC	No hubo casos comprobados de acontecimientos adversos. 1 niño presentó heces blandas 4 meses tras la vacunación y fue + para rotavirus (no se sabe si cepa natural o vacunal)	Los autores comunican que no hubo transmisión del virus vacunal, pero no comunican cómo se evaluó
A los 6 meses posvacunación 1 paciente ingresado para tratamiento de sospecha de gastroenteritis aguda (negativo para rotavirus)	Irritabilidad (60%), vómitos (40%) y diarrea (33%)	NC
NC	Ningún acontecimiento grave. 1 caso de aumento temporal de la irritabilidad. 1 caso de disminución del interés por la lactancia materna	NC
	23/96 (24%) presentaron síntomas emergentes tras la vacunación, siendo los más frecuentes: 18 diarrea, 16 intolerancia a la alimentación, 13 vómitos y 10 distensión abdominal	51/801 no vacunados vecinos (6,4%) sospecha de sintomatología gastrointestinal (indicación en la historia de reposo digestivo, prueba de imagen abdominal o antibióticos). Solamente en 11 (1,4%) la sospecha fue posterior a la vacunación y en 10 casos existía explicación médica alternativa
En niños prematuros <3 años, el número de hospitalizaciones se redujo x2,6 en la 1. ^a y 2. ^a temporada epidémica tras la vacunación y x11 en la 3. ^a temporada	Acontecimientos adversos graves: 5,2% de los prematuros y 8,1% de los nacidos a término; posiblemente relacionados con la vacunación (1,9 y 1,8%, respectivamente). 2 casos de bronquiolitis, 1 broncoespasmo, 2 de rinitis en prematuros	NC
NC	1 episodio de irritabilidad; 3 episodios de vómitos. No hubo episodios de fiebre o diarrea. 2 hospitalizaciones no relacionadas con la vacunación (por otras condiciones médicas previas)	Ninguno de los 53 cohabitantes en el hogar del prematuro comunicó síntomas de infección por rotavirus en las 4 semanas posteriores a la vacunación
NC	No se comunicaron complicaciones. Los 9 prematuros con diagnóstico de enterocolitis necrotizante toleraron la vacuna sin efectos secundarios	NC
NC	18% presentaron un aumento de al menos 1 episodio de apnea o bradicardia. No hubo diferencias en el riesgo de complicaciones gastrointestinales entre los 3 días antes y las 4 semanas después de la vacunación. No hubo diferencias en el cambio de la alimentación total diaria en los 7 días posteriores a la vacunación	En uno de los hospitales participantes no hubo casos de infección nosocomial por rotavirus en el periodo pre- o posvacunación. En el otro hospital la tasa de gastroenteritis nosocomial por rotavirus fue 4,9 (IC del 95%: 2,0-10,1) y 0,0 (IC del 95%: 0,0-2,6) paciente-días para los periodos pre y posvacunación, respectivamente

Varios estudios han evaluado el riesgo de transmisión del rotavirus de prematuros vacunados a otros niños hospitalizados. Los dos estudios con mayor tamaño muestral fueron realizados a través de datos clínicos, sin que se evaluara la diseminación vírica. En un estudio realizado en dos unidades de cuidados intensivos neonatales de Canadá en 102 niños vacunados con RV5, utilizando datos de la vigilancia de infecciones hospitalarias, se analizaron las producidas por rotavirus en un periodo de más de dos años previos y 20 meses posteriores al inicio de la vacunación²⁴. En uno de los hospitales participantes no hubo infecciones nosocomiales por rotavirus en los periodos pre y posvacunación. En el otro, las tasas de incidencia de gastroenteritis nosocomial por rotavirus fueron de 4,9 (IC del 95%: 2,0-10,1) casos por 10.000 paciente-días en el periodo prevacunal, y de 0,0 (IC del 95%: 0,0-2,6) en el periodo posvacunal, siendo la diferencia de tasas post y prevacunal no significativa de -4,9 (IC del 95%: -12,9 a 3,1) casos por 10.000 paciente-días. Monk et al., en el estudio de mayor tamaño muestral comunicado hasta la fecha, analizaron de forma retrospectiva los datos de 96 niños prematuros vacunados con RV5 en una unidad de cuidados intensivos neonatales de EE. UU. y de 801 niños no vacunados vecinos en la unidad²⁵. Consideraron caso sospechoso de transmisión horizontal aquellos en los que en su historia aparecía indicación de reposo digestivo, radiografía abdominal o antibióticos intravenosos. Identificaron 51 casos sospechosos (6,4%) y, de éstos, sólo en 11 estas indicaciones aparecían después del día de ingreso y, por tanto, podrían considerarse como casos de sintomatología gastrointestinal potencialmente asociados a la vacunación de algún neonato vecino de sala; 10 de los 11 casos con cambios clínicos desde el ingreso tenían alguna patología médica concomitante que podía explicar esos cambios. En el periodo de realización del estudio, el departamento de virología del hospital no registró ningún caso confirmado de gastroenteritis nosocomial por rotavirus en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Se han realizado también dos estudios que investigaron la diseminación vírica en pacientes vacunados frente a rotavirus a nivel hospitalario en unidades de cuidados intensivos pediátricos, neonatales y de otras especialidades^{26,27}. Hiramitsu et al. analizaron los resultados de la vacunación con RV1 o RV5 en una unidad de cuidados intensivos neonatales en 19 neonatos vacunados y 49 neonatos ingresados cuyas camas estaban próximas a las de los vacunados²⁶. Los resultados de la PCR a tiempo real no mostraron genoma vírico en ninguna de las muestras de heces de los 49 neonatos no vacunados²⁶. En el segundo estudio, Hofstetter et al. analizaron la transmisión nosocomial de rotavirus en un hospital donde se administraba la vacunación con RV5²⁷. Se incluyeron niños que fueran elegibles por edad para recibir las vacunas habituales durante su ingreso en la unidad de cuidados intensivos (127 de los 385 ingresados). De éstos, un tercio habían recibido la vacuna frente a rotavirus antes del alta en comparación con más del 80% para otras vacunas²⁷. De las casi 1.200 muestras de heces recogidas durante el estudio, solamente 13 (1,1%) fueron posi-

vas para rotavirus mediante PCR a tiempo real: una de un niño no vacunado que mostró una cepa salvaje y 12 de niños vacunados con RV5; no hubo casos de enfermedad producidos por cepas del virus vacunal entre los niños no vacunados (tasa de incidencia de 0,0 [IC del 95%: 0,0-1,5] casos por 1.000 paciente-días en riesgo).

Riesgos vs. beneficios de la vacunación en la unidad neonatal

En general, los resultados muestran que la vacunación anti-rotavirus en niños prematuros presenta un perfil de eficacia, tolerabilidad y seguridad similar al comunicado en niños a término, incluso en niños prematuros con mayor riesgo de presentar complicaciones, como son los niños con enterocolitis necrotizante. Más aun, al tratarse de un grupo de mayor riesgo de infecciones, es posible teóricamente que el beneficio obtenido sea incluso mayor que en niños a término. Los resultados del estudio de Dahl et al. comentado anteriormente apoyarían esta posibilidad, dado que la reducción del riesgo de gastroenteritis por rotavirus fue un 9-10% mayor en niños con peso bajo o muy bajo al nacimiento que en aquellos con normopeso²⁰. La transmisión horizontal del virus vacunal, aun siendo posible, no ha sido documentada en estudios clínicos y los estudios existente hasta ahora sugieren un riesgo bajo al respecto. Es más, se ha señalado que la diseminación del virus es más probable que resulte en una inmunidad colectiva inducida que en una enfermedad sintomática²⁸.

Por todo ello, consideramos que con los datos existentes la vacunación anti-rotavirus presenta una relación beneficio-riesgo adecuada para su utilización en unidades neonatales, y por ello coincidimos con aquellos autores que señalan que debería revisarse la recomendación que existe en determinados países de no vacunar antes del alta a los niños ingresados en una unidad neonatal²⁸⁻³¹. No obstante, el nivel de evidencia sobre la transmisión horizontal del virus es bajo, por lo que deben continuar la vigilancia y la investigación en este aspecto.

Esperar hasta el alta puede suponer que se supere la edad límite para recibir esta vacuna y, en definitiva, se reduzca la cobertura de vacunación en esta población. Un estudio en una unidad de neonatos en EE. UU. encontró que el 63% de los niños con peso bajo no habían recibido vacuna frente a rotavirus en el momento del alta, principalmente porque eran demasiado mayores¹⁸. En otro estudio patrocinado por los CDC, realizado en un hospital pediátrico que incluyó 385 niños (la mitad de ellos en unidades de cuidados intensivos neonatales), tan sólo el 33% de los niños habían recibido vacunación frente a rotavirus al alta y, de los que no la habían recibido, el 43% eran dados de alta a una edad superior a la elegible para vacunación²⁷. Éste no es el único motivo de la infrutilización de la vacuna frente a rotavirus; en países como el Reino Unido, donde la vacunación frente a rotavirus está recomendada incluyendo los niños hospitalizados, una proporción importante de unidades neonatales no administran la vacuna³².

Recomendaciones internacionales respecto a la vacunación frente a rotavirus en niños prematuros

En el Reino Unido se remarcan los beneficios de la vacunación en niños prematuros y muy prematuros y, en el caso de los hospitalizados, señalan que el riesgo de transmisión es bajo si se mantienen las medidas habituales de control de infecciones y que el virus vacunal está muy atenuado como para producir una infección muy virulenta³³. Por tanto, establecen que, si el niño hospitalizado está clínicamente estable, no se debe retrasar la vacunación, en especial si existe riesgo de que no se vacune o de que reciba la primera dosis cerca del límite superior de edad recomendado³³. En la misma línea, la European Society for Paediatric Infectious Diseases recomienda la vacunación en prematuros de acuerdo con su edad cronológica, incluyendo los prematuros menores de menos de 32 semanas de gestación y los hospitalizados, siempre que se tomen las precauciones necesarias para evitar la transmisión a contactos de riesgo³⁴.

Por otra parte, el Advisory Committee on Immunization Practices de EE. UU. recomienda la vacunación frente a rotavirus a niños prematuros clínicamente estables, pero indican la vacunación al alta o con posterioridad³⁵. De forma similar se pronuncia el National Advisory Committee on Immunization de Canadá³⁶. No obstante, la última Guía Canadiense de Inmunización señala que si se está valorando la posibilidad de vacunar al niño mientras esté hospitalizado, es aconsejable que se haga tras una discusión entre el neonatólogo y el servicio de medicina preventiva o el equipo de control de infección hospitalaria³⁷.

Las autoridades australianas, sin embargo, señalan respecto a la vacunación en niños hospitalizados, incluyendo los prematuros, que el riesgo de transmisión del virus es bajo y que, por tanto, siempre que el niño esté médicamente estable no se debería retrasar la vacunación, especialmente si existe riesgo de superar la edad límite para la misma. Añaden además que si un niño vacunado requiere hospitalización, no se deben tomar más precauciones que las habituales para evitar la transmisión del virus³⁸.

Situación de la vacunación en prematuros en España

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) ha realizado una serie de recomendaciones generales sobre la vacunación de prematuros: 1) el prematuro debe ser vacunado de acuerdo a su edad cronológica, independientemente de su edad gestacional y de su peso al nacimiento; 2) es sumamente importante iniciar la vacunación a los 2 meses. Salvo en situaciones excepcionales, no se debe retrasar la edad de la vacunación y si fuera preciso se administrarán todas las vacunas en el hospital, incluida la vacuna del rotavirus; 3) los lactantes prematuros menores de 28 semanas y que pesaron <1.500 g tienen mayor riesgo de apnea y bradicardia

en las 48-72 horas después de la vacunación, pero estos fenómenos son transitorios; 4) la seguridad de las vacunas en los niños prematuros es alta y la reactogenicidad es similar a la de los recién nacidos a término; 5) los niños prematuros que permanecen ingresados deben estar clínicamente estables y sin presentar acontecimientos cardiorrespiratorios, en particular apneas y bradicardias, en el momento de la vacunación.

Más específicamente, el Comité de la AEP, en la última actualización del Manual de Vacunas AEP (marzo 2018), recomienda «la vacunación frente al rotavirus de los prematuros que permanecen hospitalizados cuando alcanzan la edad de 6-8 semanas (edad cronológica, sin corregir) si están clínicamente estables»³. Señala también el manual que no hay experiencia con la vacuna frente a rotavirus en prematuros con patología intestinal grave previa o actual, aunque, como hemos comentado anteriormente, hay algunas series de casos en esta población que sugieren que es bien tolerada y segura. Las vacunas, en este caso, están contraindicadas en niños con historial previo de invaginación intestinal o con malformación congénita del tracto gastrointestinal que pudiera predisponer a la invaginación intestinal.

A pesar de estas recomendaciones, el Comité Asesor de Vacunaciones de Euskadi sigue manteniendo en su edición de marzo de 2018 la recomendación de la vacunación al alta por el riesgo de diseminación del virus³⁹. Por su parte, la Generalitat Valenciana, en su Protocolo de vacunación infantil en la Comunitat Valenciana, no incluye recomendaciones específicas sobre la vacunación frente a rotavirus, excepto alguna referente a ciertas contraindicaciones (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos)⁴⁰.

Conclusiones

La infección por rotavirus continúa siendo un problema relevante de salud pública en los países desarrollados, y los niños prematuros constituyen una población más vulnerable tanto en términos de riesgo de infección como respecto a la gravedad de la misma. La vacunación frente a rotavirus en niños prematuros ha mostrado unos resultados de eficacia y seguridad similares a los comunicados en niños a término, y los datos existentes sugieren un riesgo bajo de diseminación e infección nosocomial cuando la vacunación se realiza durante el ingreso. Consideramos, por tanto, que esta población, siempre que su condición clínica lo permita, debe recibir la vacunación frente a rotavirus sin retrasos, incluyendo su vacunación mientras estén hospitalizados, si así fuese necesario.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Fernando Rico-Villademoros (COCIENTE S.L., Madrid) su ayuda editorial en la preparación de este artículo, ayuda que ha sido financiada por Merck Sharp & Dohme de España.

Conflicto de intereses

JA e IS han recibido honorarios por consultoría de GSK y MSD. ■■■

Bibliografía

1. World Health Organization. Rotavirus vaccines WHO position paper – January 2013. *Weekly Epidemiological Record*. 2013 ;88: 49-64.
2. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17083.
3. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. En: AEP (ed.). 2018. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas> (último acceso: 16 de noviembre 2019).
4. Sharma R, Hudak ML, Premachandra BR, Stevens G, Monteiro CB, Bradshaw JA, et al. Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 1.099-1.105.
5. Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, Davis RL. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics*. 1999; 103: E3.
6. Dennehy PH, Cortese MM, Begue RE, Jaeger JL, Roberts NE, Zhang R, 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: 1.123-1.131.
7. Tai IC, Huang YC, Lien RI, Huang CG, Tsao KC, Lin TY. Clinical manifestations of a cluster of rotavirus infection in young infants hospitalized in neonatal care units. *J Microbiol Immunol Infect* 2012; 45: 15-21.
8. Herruzo R, Omenaca F, García S, Díez J, Sánchez-Fauquier A. Identification of risk factors associated with nosocomial infection by rotavirus P4G2, in a neonatal unit of a tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15: 280-285.
9. Civardi E, Tzialla C, Baldanti F, Strocchio L, Manzoni P, Stronati M. Viral outbreaks in neonatal intensive care units: what we do not know. *Am J Infect Control*. 2013; 41: 854-856.
10. Takeuchi M. Bayesian network meta-analysis suggests a similar effectiveness between a monovalent and a pentavalent rotavirus vaccine: a preliminary report of re-analyses of data from a Cochrane Database Systematic Review. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10: 1.421-1.424.
11. Hungerford D, Smith K, Tucker A, Iturriza-Gomara M, Vivancos R, McLeonard C, et al. Population effectiveness of the pentavalent and monovalent rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 569.
12. Pindyck T, Tate JE, Parashar UD. A decade of experience with rotavirus vaccination in the United States - vaccine uptake, effectiveness, and impact. *Expert Rev Vaccines*. 2018.
13. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran PV, Smolenov IV, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 487-493.
14. Goveia MG, Rodríguez ZM, Dallas MJ, Itzler RF, Boslego JW, Heaton PM, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 1.099-1.104.
15. Javid PJ, Sánchez SE, Jacob S, McNeal MM, Horslen SP, Englund JA. The safety and immunogenicity of rotavirus vaccination in infants with intestinal failure. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014; 3: 57-65.
16. Gagneau A, Nowak E, Lemaitre T, Segura JF, Delaperriere N, Abalea L, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: the IVANHOE study. *Vaccine*. 2011; 29: 3.753-3.759.
17. Roue JM, Nowak E, Le Gal G, Lemaitre T, Oger E, Poulhazan E, et al. Impact of rotavirus vaccine on premature infants. *Clin Vaccine Immunol*. 2014; 21: 1.404-1.409.
18. Stumpf KA, Thompson T, Sánchez PJ. Rotavirus vaccination of very low birth weight infants at discharge from the NICU. *Pediatrics*. 2013; 132: e662-e665.
19. Fang AY, Tingay DG. Early observations in the use of oral rotavirus vaccination in infants with functional short gut syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2012; 48: 512-516.
20. Dahl RM, Curns AT, Tate JE, Parashar UD. 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: 817-822.
21. Kassim P, Eslick GD. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: an evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. *Vaccine*. 2017; 35: 4.276-4.286.
22. Rosillon D, Buyse H, Friedland LR, Ng SP, Velázquez FR, Breuer T. Risk of intussusception after rotavirus vaccination: meta-analysis of postlicensure studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34: 763-768.
23. Koch J, Harder T, von Kries R, Wichmann O. Risk of intussusception after rotavirus vaccination. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114: 255-262.
24. Thrall S, Doll MK, Nhan C, Gonzales M, Perreault T, Lamer P, et al. Evaluation of pentavalent rotavirus vaccination in neonatal intensive care units. *Vaccine*. 2015; 33: 5.095-5.102.
25. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of rotavirus vaccine in the NICU. *Pediatrics*. 2014; 133: e1.555-e1.560.
26. Hiramatsu H, Suzuki R, Nagatani A, Boda H, Miyata M, Hattori F, et al. Rotavirus vaccination can be performed without viral dissemination in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Infect Dis*. 2018; 217: 589-596.
27. Hofstetter AM, Lacombe K, Klein EJ, Jones C, Strelitz B, Jacobson E, et al. Risk of rotavirus nosocomial spread after inpatient pentavalent rotavirus vaccination. *Pediatrics*. 2018; 141(1). pii: e20171110. doi: 10.1542/peds.2017-1110.
28. Pahud B, Pallotto EK. Rotavirus immunization for hospitalized infants: are we there yet? *Pediatrics*. 2018; 141(1). pii: e20173499. doi: 10.1542/peds.2017-3499.
29. Crawford NW, Hunt RW. Rotavirus vaccine timeliness in special care nurseries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99: F251-2.
30. Briggs-Steinberg C, Shah S. Rationale for in-neonatal intensive care unit administration of live, attenuated rotavirus vaccination. *Am J Perinatol*. 2018; 35: 1.443-1.448.
31. Kilich E, Sadarangani M. Use of rotavirus vaccines in preterm babies on the neonatal unit. *Expert Rev Vaccines*. 2016; 15: 1.463-1.465.
32. Jaques S, Bhojnagarwala B, Kennea N, Duffy D. Slow uptake of rotavirus vaccination in UK neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99: F252.
33. Ramsay Me. Immunisation against infectious disease. *Londres: Public Health England. Department of Health*; 2017.
34. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34: 635-643.
35. Cortese MM, Parashar UD. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009; 58(RR-2): 1-25.

36. National Advisory Committee on Immunization. Updated Statement on the use of Rotavirus Vaccines. *Canada Communicable Disease Report*. 2010; 36: 1-37.
37. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide.html>, 2018 (último acceso: 16 de noviembre de 2019).
38. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). *The Australian immunisation handbook*, 10th ed. (2017 update). En: Australian Government Department of Health (ed.). Canberra, 2017. On-line edition. Disponible en: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/rotavirus> (último acceso: 16 de noviembre de 2019).
39. Consejo Asesor de Vacunaciones de Euskadi. Manual de vacunaciones. En: *Salud AdICAdPVDd* (ed.). 2018. p. 132-133 (último acceso: 16 de noviembre de 2019).
40. Portero Alonso A, Alguacil Ramos AM, Pastor Villalba E, Sanchís Ferrer A, Lluch Rodrigo JA. *Protocolo de vacunación infantil en la Comunitat Valenciana*. Pública CdSUyS; 2016.