

Vacunaciones en los prematuros

Juan Luis Cordero, Ana M^a Grande, M^a José Fernández-Reyes y
Julia E. Arroyo.

Hospital Materno Infantil.

Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. Badajoz

GENERALIDADES

La respuesta inmune está inmadura en los niños menores de 32 semanas de gestación, tanto más cuanto menor sea su edad gestacional^(1, 2, 3). A grandes rasgos su sistema inmune está completo. Presentan altas tasas de inmunoglobulinas si padecen infección intrauterina y son detectables linfocitos T y B (timo y bursodependientes) desde las 14 semanas de gestación. Sin embargo, la presentación de antígenos es defectuosa y, con ella, lo son asimismo la opsonización y la fagocitosis. También la quimiotaxis está afectada. De ahí su conocida facilidad para contraer infecciones.

La presencia en el neonato de IgG materna transferida por vía transplacentaria en las últimas 12 semanas de gestación, especialmente en las 8 últimas, puede interferir con la respuesta vacunal. No obstante, el RN de 32 semanas no tiene más que la mitad de IgG que un niño a término y antes de las 28 prácticamente no tiene nada, lo que puede facilitar la seroconversión vacunal.

Las infecciones con patogenicidad mediada por polisacáridos (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis*) son especialmente graves en los primeros meses de la vida. En los 2-3 primeros años la respuesta frente a estos antígenos es débil o inexistente. Los niños pretérmino son especialmente vulnerables a la enfermedad invasiva por estos gérmenes.

Estas especiales circunstancias, junto a la importancia del número de prematuros, hacen que la vacunación de estos niños deba considerarse separadamente.

La tasa de prematuridad, entendiendo por prematuros a los nacidos antes de las 37 semanas de gestación, está entre el 7 y el 9 %: un 2% de los niños nace con menos de 32 semanas y un 1% con menos de 28. Estos porcentajes tienden a subir por el aumento de madres adolescentes y de primíparas cada vez mayores, así como del tabaquismo, la drogodependencia y el stress laboral. Otro hecho influyente es el uso creciente de técnicas de reproducción asistida. También contribuye a aumentar el número de prematuros vacunables el avance de las técnicas de asistencia a las madres (profilaxis antibiótica y administración de corticoides) y a los niños de muy bajo peso y madurez próxima a la viabilidad, cuyo límite actual es de 23-24 semanas. El resultado ha sido una mayor supervivencia, siendo habitual encontrar en las unidades de Neonatología niños tan inmaduros que llegan a la edad de vacunación todavía ingresados.

No hay muchos estudios de evaluación de la respuesta vacunal en niños pretérmino. Los primeros se realizaron en los años ochenta en prematuros “grandes”, de más de 32 semanas de edad gestacional vacunados contra hepatitis B. Hasta entonces la doctrina tradicional se basaba en la idea de la “ineficacia” inmunológica de estos niños que sería causa de una respuesta insuficiente a los an-

tígenos vacunales. Por ello, se vacunaba en función del peso de cada niño más que de su edad cronológica. Esto daba lugar a retrasos peligrosísimos en la edad de vacunación, retrasos que aún se mantienen en la actualidad⁽⁴⁾ pese a que, desde hace ya muchos años, a raíz de los datos suministrados por los estudios antes aludidos, el consenso general es que debe vacunarse a los prematuros en función de su edad cronológica, con la única condición de que se encuentren clínicamente estables⁽⁵⁾. Los retrasos vacunales son especialmente graves, como ya dijimos, en lo que respecta a Hib, Strept. pneumoniae y Neisseria meningitidis. Es prioritario evitar retrasos en la vacunación para conseguir precozmente niveles de anticuerpos protectores suficientes y mantenidos en los primeros meses de vida, que son los de mayor riesgo.

Está demostrado que, en la mayoría de las vacunas, la respuesta es superponible en inmunogenicidad y seguridad a la del neonato a término. Las tasas de anticuerpos obtenidas tras la vacunación en prematuros son comparables a las de los RN a término para difteria, tétanos, pertussis y poliovirus 1 y 2. En el caso de la hepatitis B la respuesta puede mejorarse en los pretérminos muy inmaduros retrasando la primera dosis al mes de vida. En todo caso, los niveles, aunque menores, son suficientemente protectores. También se han registrado títulos inferiores, aunque suficientes, a los del niño a término para Hib y poliovirus 3. Los trabajos del grupo de D'Angio permitieron comprobar que, tanto a los tres⁽⁶⁾ como a los siete años⁽⁷⁾, presentaban títulos que estaban en rangos protectores pero inferiores a los de los RN a término.

Los títulos más bajos de Hib y polio 3 en prematuros que recibieron 4 dosis de vacuna (a los 2-4-6 y 18 a 20 meses) tienen paralelismo con los resultados de Omeñaca y Gar-

cía-Sicilia en sus estudios con vacuna hexavalente^(8,9) y nos hacen plantearnos la posibilidad de una revacunación de los prematuros inmaduros con vacuna pentavalente a los 3-4 años de edad que nos asegure una buena inmunidad a largo plazo.

REACCIONES INDESEABLES

Se ha comunicado en prematuros muy inmaduros (del 5 al 30 % de los casos) la aparición de apneas con bradicardia o la intensificación de las ya existentes durante los tres días siguientes a la vacunación⁽¹⁰⁾. Ha quedado clara la relación con la vacuna de B. pertussis de gérmenes enteros. Con la vacuna pertussis acelular (la utilizada en la actualidad) no se han observado apneas significativas. Por lo demás, la reactogenicidad general es baja, similar a la del neonato a término, y la seguridad de las vacunas satisfactoria.

TECNICA DE LA VACUNACIÓN

La administración se hará por vía intramuscular. La zona de elección es la cara anteroexterna del muslo. Estamos ante niños diminutos que disponen de muy poca masa muscular para recibir las vacunas. Si las administramos separadamente podemos necesitar un pinchazo para DPTa, otro para virus de polio inactivado (VPI), otro para Hib, otro para hepatitis B (VHB), otro para meningococo C y otro para vacuna antineumocócica heptavalente: seis pinchazos que hay que multiplicar por las tres dosis que comprende la pauta de vacunación. Demasiado para 1.500 grs. de niño. Por esta razón debemos utilizar vacunas combinadas y elegir, siempre que esté debidamente probada y documentada, la opción que suponga el menor número de inyecciones. El uso de vacunas combinadas es un consenso general^(3,11)

No existe evidencia científica de que el uso simultáneo de múltiples vacunas pueda sobrepasar o debilitar el sistema inmune. La utilización simultánea de once vacunas “utilizaría” solo el 0,1 % de la capacidad de dicho sistema. En la práctica este porcentaje sería aún mucho menor por la renovación continua de las células T y B “naives”⁽¹²⁾.

Omeñaca y García-Sicilia han comprobado la eficacia y seguridad de la única vacuna hexavalente que existe en el mercado, Infanrix Hexa de Glaxo-Smith-Kline, que aporta antígenos contra DPTa, Hib/PVI y HB. Su precio es muy similar al de las mismas vacunas administradas separadamente. En consecuencia, debe recomendarse su empleo⁽¹⁾. Sería deseable una vacuna combinada que incluyera además al meningococo C. Resulta menos cercana la inclusión de vacuna antineumocócica conjugada pues tenemos en el horizonte próximo una formulación decaivalente (que podría ser también útil contra haemophilus) y otra trecevalente y habría que acordar previamente cual de las dos elegir.

VACUNACION DTP

Se obtienen respuestas adecuadas, algo menores que en los niños a término pero suficientemente protectoras, en el 93,5 % de los prematuros⁽¹³⁾. Se han reseñado apneas, con bradicardias y desaturaciones consecutivas a la vacunación con pertussis^(10,14). El problema se ha solucionado desde que se introdujo la vacuna acelular. Slack y cols registran apneas con pertussis acelular pero niegan problemas postvacunales serios⁽¹⁵⁾. En conjunto, la tasa de reacciones adversas es baja y comparable con la de los RN a término⁽¹³⁾.

VACUNACION ANTIPOLIOMIELITIS

Ha dejado de utilizarse la vacuna oral. En U.S.A. se abandonó en 2001 y en nuestro país en 2004. La vacunación con VPI es obligatoria en los niños hospitalizados para prevenir la diseminación intrahospitalaria del virus vacunal vivo. Los títulos son buenos y mantenidos para los tipos 1 y 2. Son más bajos, aunque suficientes para el tipo 3^(3,4,6,7,8,9,16).

VACUNACION ANTIHAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B

En general, en los distintos trabajos se comunican GMT (títulos medios geométricos) más bajos en el pretérmino que en el neonato a término. En el estudio de Clarke se reseñan niveles de anticuerpos subprotectores en algunos niños muy inmaduros⁽¹⁷⁾. Las respuestas obtenidas parecen más bajas cuando se combina esta vacuna con pertussis acelular^(18,19). El empleo prolongado de corticoides (en niños con displasia broncopulmonar) disminuye la respuesta inmune a esta vacuna⁽²⁰⁾.

Khalak y Khaver, del grupo de D'Angio, comprobaron que la respuesta es menos fuerte y los títulos más bajos que en los RN a término pero protectores, sobre todo teniendo en cuenta que se produce efecto de memoria inmunológica que permite obtener buenos niveles de anticuerpos con una dosis de refuerzo.

GRIPE

La vacuna está contraindicada antes de los seis meses, incluyendo la vacuna pernasal de

virus vivos atenuados que puede ocasionar cuadros asmatiformes con sibilancias. Por eso, lo más importante en estos primeros meses es vacunar a los familiares, cuidadores y demás convivientes para interponer un anillo protector al contagio.

A partir de los seis meses todos los prematuros, especialmente si sufren o han sufrido enfermedad pulmonar crónica, cardíaca o neurológica deben vacunarse todos los años al llegar el otoño pues, además de actuar como vectores multiplicadores de la transmisión de la enfermedad, son especialmente vulnerables a ella. Se puede aplicar la vacuna fraccionada en dos dosis separadas entre sí un mes⁽²¹⁾.

VACUNACION CONTRA TUBERCULOSIS

Hace más de 25 años que su administración sistemática se abandonó en nuestro país por lo incierto de su eficacia en la prevención de la enfermedad (que oscila entre 0 y 83 % según las distintas publicaciones) y porque interfiere con la interpretación de la prueba de la tuberculina, en la que se basa, junto con la quimioprofilaxis, la lucha antituberculosa⁽¹⁾. La vacuna podría reducir la morbilidad por tuberculosis en situaciones de muy alta incidencia (que no es la de nuestro medio). Está contraindicada en niños de menos de 2.000 grs. y las complicaciones graves son tan infrecuentes que resultarían anecdóticas si no fuera porque la situación de la tuberculosis en nuestro país no permite asumirlas.

VACUNACION CONTRA MENINGOCOCO C

En los ensayos realizados se ha obtenido una excelente inmunidad. La seroconversión es

del 100 % y los GMT son similares a los de los RN a término. Es segura y bien tolerada por el prematuro. Se recomienda una dosis de refuerzo el segundo año de vida.

VACUNA ANTINEUMOCOCICA CONJUGADA HEPTAVALENTE

La inmunogenicidad de esta vacuna en el prematuro es buena. Los GMT son similares a los del neonato a término. Es bien tolerada y muy poco reactógena. Puesto que los niños de menos de 32 semanas de gestación tienen nueve veces más posibilidades de sufrir enfermedad invasiva por neumococo, su uso en los pretérminos está especialmente indicado.

VACUNACION CONTRA ROTAVIRUS

La incidencia de gastroenteritis por rotavirus es escasa en las unidades de Neonatología, probablemente por la inmunidad pasiva transmitida por la madre. Sin embargo, en los primeros meses de vida los prematuros parecen tener un mayor riesgo de hospitalización por gastroenteritis por rotavirus. La experiencia limitada, con un número aún pequeño de niños, indica que la seguridad y la eficacia de las vacunas anti-rotavirus en los prematuros son buenas y similares a las del niño a término. En cualquier caso, los beneficios de la vacunación superan ampliamente los riesgos teóricos⁽³⁾.

Debe administrarse la primera dosis por vía oral y en ayunas a las seis semanas de edad cronológica. Se completará la pauta con una segunda dosis 6-8 semanas después en el caso de la vacuna monovalente y con dos dosis, administradas a intervalos de 6-8 semanas si se administra la vacuna pentavalente.

VACUNACION CONTRA HEPATITIS B

Lau y cols.⁽²²⁾ observaron con esta vacuna menores tasas de seroconversión y de concentración de anticuerpos en niños vacunados al alcanzar los 1.000 grs. que las logradas por los que se vacunaron al alcanzar los 2.000 grs. Varios estudios posteriores comprobaron que ni el extremadamente bajo peso ni la muy baja edad gestacional, aisladamente considerados, influenciaban la tasa de seroconversión. Se vio que era suficiente retrasar la vacunación hasta los 30 días de edad cronológica para lograr una respuesta inmune satisfactoria en los niños extremadamente inmaduros^(3,23). Se observó también que la ganancia continuada de peso es más predictiva de una buena respuesta inmune que el peso al nacer. En definitiva, los pretérmino responden adecuadamente, con GMTs similares a los RN a término, cuando se les vacuna al mes de vida, independientemente de su edad gestacional y de su peso al nacer.

A los niños de más de 2.000 grs. puede ponerse la primera dosis al nacer o, si no

existe especial riesgo epidemiológico, esperar a los dos meses y vacunarlo simultáneamente con las demás vacunas. Si utilizamos la vacuna hexavalente (Infanrix Hexa[®]) ahorraremos pinchazos sin mayor coste.

Esperaremos un mes al menos para iniciar la vacunación de los niños menores de 1.000 grs. Si no existe ninguna circunstancia especial puede vacunarse a los 2, 4 y 6 meses, junto con las demás vacunas, preferentemente con la vacuna hexavalente.

Si la madre es portadora de HbsAg debe administrarse al niño la primera dosis de vacuna y, simultáneamente, en el muslo contralateral, se inyectarán 0,5 ml. de la gamma-globulina específica. Se completa la pauta vacunal con una dosis al mes y otra a los seis meses de vida.

Si desconocemos la serología materna para HB se vacuna al niño en las primeras doce horas de vida y se solicita inmediatamente la serología materna. Si es positiva, se administrará gamma-globulina al niño antes de cumplir la semana de vida.

Tabla I. Vacunación del prematuro según “status hb” materno *

HBs Ag/Ac antiHBC Ig M materno	Peso del RN	Edad adecuada de vacunación	Administración de gamma-globulina
Positivo/Positivo	Cualquiera	Primer día de vida	Sí, en las primeras 12 horas de vida
Negativo/Positivo	Cualquiera	Primer día de vida	Sí, en las primeras 12 horas de vida
Negativo/Negativo	<2000g	2 meses	NO
Negativo/Negativo	>2000g	Inmediatamente o a los 2 meses	NO
Desconocido	Cualquiera	Primer día de vida	Si la determinación de HBsAg es positivo: Sí, antes de la semana de vida

*Modificación de la Tabla del Comité Asesor de Vacunas de la AEP.

VACUNA HEXAVALENTE

La única existente es *Infanrix Hexa®* (Glaxo-Smith Kline) y contiene antígenos DTPa, VHB y VPI/Hib.

Omeñaca y García- Sicilia^(15,16) han llevado a cabo en nuestro país un importante y pionero trabajo en el que demostraron que, en general, esta vacuna combinada tiene en los prematuros una seguridad y reactogenicidad satisfactorias y muy similares a las del neonato a término. No se registraron más efectos secundarios que los esperables de la administración por separado de las vacunas ni acontecimientos desfavorables graves. La inmunogenicidad fue excelente aunque, como en otros estudios, los títulos para Hib eran más bajos en un 20% de los niños más inmaduros.

Sus conclusiones finales fueron:

- Los niños prematuros vacunados con DTPa-VHB-VPI/Hib (*Infanrix Hexa®*) a los 2, 4 y 6 meses de edad cronológica desarrollaron una buena respuesta inmune a todos los antígenos.
- Las tasas de seroprotección fueron mayores de 92%.
- La respuesta inmune disminuye con la edad gestacional (a mayor inmadurez menor inmunogenicidad).
- La desnutrición postnatal disminuye la respuesta inmune.
- Los GMTs para pertussis acelular fueron similares en prematuros y niños a término.
- El 20% de los niños de entre 24 y 27 semanas de gestación no respondieron a PRP-Hib.

- La vacuna fue bien tolerada. La reactogenicidad local y sistémica fue similar en los dos grupos.

- Los niños ingresados deben vacunarse en condiciones cardio-respiratorias estables (sin apneas desde siete días antes).

CONSIDERACIONES FINALES

La respuesta inmune de los RN pretérmino a las vacunas es similar en intensidad y duración a la obtenida en los RN a término para DTP, polio 1 y 2 y VHB.

La gran mayoría de los niños queda protegida tras la vacunación.

La seguridad y reactogenicidad vacunal es similar en los RN prematuros y en los RN a término.

RECOMENDACIONES FINALES

- Los neonatos pretérmino deben ser vacunados de acuerdo con su edad cronológica, independientemente de su edad gestacional y de su peso al nacer.
- Salvo en situaciones excepcionales no debe retrasarse la edad de vacunación que coincide con la del calendario vacunal normal.
- Los niños ingresados deben recibir en el hospital las vacunas sistemáticas a los dos meses de edad cronológica. Deben estar clínicamente estables.
- Las dosis de las vacunas no deben reducirse en el niño pretérmino.
- Debe vacunarse con VPI inyectada en lugar de con VP oral. Esta medida es obligada en los niños ingresados para evitar la diseminación hospitalaria del virus vacunal vivo.

Tabla II. Calendario vacunal del recién nacido prematuro*

Edad en meses	RN	2	3	4	5	6	7	12-14	15	18
Vacunas										
Hepatitis B	HB ¹	HB		HB		HB				
Difteria-Tétanos-Pertuisis acelular		DT DT		DTP PA		DTP A				DTP A
Polio inactiva		VPI		VPI		VPI				VPI
H. Influenzae b		Hib		Hib		Hib				Hib
Meningococo C		MC		MC		MC				MC ²
Neumococo conjugada heptavalente			PN _{7v}		PN _{7v}		PN _{7v}	PN _{7v}		
Gripe						Gripe ³				
Rotavirus		RV ⁴ mono- valente /penta- valente		RV mono- valente /penta- valente		RV penta- valente				
Triple vírica									TV	
Varicela										

*Basada en la tabla del Comité Asesor de Vacunas de la AEP

1. En hijos de madre HBsAG positivo, esquema vacunal: 0,1 y 6 meses.
2. Dosis booster, MC.
3. Vacuna de la gripe anual desde el sexto mes.
4. Vacuna monovalente: pauta 2 y 4 meses. Vacuna pentavalente: pauta de 2,4 y 6 meses.

- Los niños prematuros, especialmente los que hayan presentado patología grave, respiratoria, cardíaca o neurológica deben vacunarse contra la gripe una vez que cumplan los seis meses, al llegar el otoño. La vacunación se repetirá todos los años.
- La vacunación contra HB debe hacerse según la pauta habitual, esquematizada en la Tabla II.
- Puede ser conveniente administrar una dosis adicional de vacuna Hib y VPI 3.

- Puesto que las dos vacunas inducen memoria inmunológica, una dosis de recuerdo a los 3-4 años con vacuna pentavalente (DTPa-VPI/Hib) nos aseguraría inmunidad a largo plazo
- Es opinión generalizada que conviene utilizar vacunas combinadas para mejorar el cumplimiento de la pauta vacunal. Por ello se recomienda utilizar la vacuna hexavalente (Infanrix Hexa[®]) que permite reducir el número de pinchazos sin aumento significativo del coste.

BIBLIOGRAFÍA

1. COMITE ASESOR DE VACUNAS DE LA AEP. Vacunas en los recién nacidos prematuros. En <http://vacunas.aep.org>
2. OMEÑACA F y GARCIA-SICILIA J. Vacunación en niños prematuros. En Vacunaciones en el niño. J. de ARISTEGUI. Ciclo editorial. Bilbao. 2004, 870-879 y en Vacunas en Pediatría. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. 3ª ed. española. 2005, 667-676
3. SAARI TN and Committee of Infectious Diseases. Pediatrics 2003; 112:193-198
4. DAVIS RL, RUBANOWICE D et alts. Immunization levels among premature and low-birth-weight infants and risk factors for delayed up-to-date immunization status. JAMA, 1999, 282:547-553
5. AMERICAN ACADEMY of PEDIATRICS. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering LK, ed. 2003 Redbook: Report of the Committee of Infectious Diseases. 26th ed.
6. KHALAK R, PICHICHERO ME y DÀNGIO CT. Three-year follow-up of vaccine response in extremely preterm infants. Pediatrics 1998; 101:597-6037.
7. KHAVER IK, LOFTHUS G, PICHICHERO ME, VOLOSHEN T y DÀNGIO CT. Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. Pediatrics, 2002, 109:498-504
8. OMEÑACA F, GARCIA-SICILIA J et alts. 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
9. OMEÑACA F, GARCIA-SICILIA J et alts. Antipolyribosyl ribitol phosphate response of premature infants to primary and booster vaccination with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/Haemophilus influenzae type B vaccine. Pediatrics, 2007, 119:179-185
10. SANCHEZ P, ABBOT L et alts. J. Pediatrics. Apnea after immunization of preterm infants, 1997, 130(5):746-751
11. PIERCE V y VAZQUEZ M. New combination vaccines: Integration into pediatric practice. Pediatric Infectious Disease Journal 2007, 26(12):1149-1150
12. FONTAN G. Fundamentos inmunológicos de las vacunas. En Vacunaciones en el niño de J. De ARISTEGUI. Ciclo editorial. Bilbao. 1ª ed. 2004, pg.35-45
13. SCHLOESSER D, OTTO W et alts. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. Pediatrics, 1999; 103:e60
14. SEN S, CLOETE Y, HASSAN K y BUSS P. Adverse events following vaccination in premature infants. Acta Paediatr, 2001, 90:916-920
15. SLACK MH, SCHAPIRA C et alts. Acellular pertussis and meningococcal vaccines: cardio-respiratory events in preterm infants. Eur J Pediatr, 2003, 162:436-437
16. ADENYL-JONES SCA, FADEN H et alts. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. J Pediatr, 1992; 120:686-689
17. CLARKE P, POWELL PJ et alts. Effect of a fourth Haemophilus influenzae type b immunization in preterm infants who received dexamethasone for chronic lung disease. Arch Dis Child Neonatal de 2003; 88:F58-F61
18. ESKOLA J, WARD J et alts. Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. Lancet, 1999; 354:2063-2067

19. SLACK MH, SCHAPIRA D et alts. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *J Infectious Dis*,2001;184:1617-1620
20. ROBINSON MJ, CAMPBELL F et alts. Antibody response to accelerated Hib immunization in preterm infants receiving dexamethasone for chronic lung disease. *Arch Dis Child*,1999,80(1):69F-71F
21. GROOTHUIS JR, LEVIN MJ et alts Immune response to split-product influenza vaccine in preterm and full-term young children. *Vaccine*,1992;10:221-225
22. LAU Y-L, TAM AYC et alts. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr*,1992;121:962-965
23. PATEL,D, BUTLER,J et alts. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants. *J Pediatr*,1997;131(4):641-643

Son de lectura especialmente recomendable por su interés las siguientes citas. Números 1, 2, 3 y 5