

Respuesta de los recién nacidos pretérmino a la administración de una vacuna hexavalente contra la difteria-tétanos-tos ferina acelular, la hepatitis B, la polio inactivada y el *Haemophilus influenzae* tipo B: primeras experiencias y soluciones a un tema grave y delicado

F. Omeñaca, MD, PhD^a, J. García-Sicilia, MD, PhD^b, P. García-Corbeira, MD^c, R. Boceta, BPH^c, A. Romero, MD^b y R. Dal-Ré, MD, PhD^c

OBJETIVO: Los lactantes pretérmino tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones y deben vacunarse a las edades cronológicas habituales. El objetivo del estudio consistió en valorar la inmunogenicidad y la reactogenicidad de una vacuna hexavalente de difteria, tétanos, tos ferina acelular, virus de la hepatitis B, polio inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-VHB-VPI/Hib) en lactantes pretérmino.

MÉTODOS: En un ensayo comparativo participaron 94 recién pretérmino de 24 a 36 semanas de gestación (media \pm desviación estándar, 31,05 \pm 3,45 semanas; peso medio al nacer, 1.420 \pm 600 g), y un grupo control de 92 lactantes a término, para recibir 3 dosis de vacuna DTPa-VHB-VPI/Hib a los 2, 4 y 6 meses. La inmunogenicidad se valoró en muestras de suero extraídas antes de la tanda de vacunación primaria y 4 semanas después de ésta. La valoración de la reactogenicidad se basó en anotaciones recogidas en diarios.

RESULTADOS: Todos los lactantes pretérmino (n = 93) y a término (n = 89) incluidos en el análisis de inmunogenicidad presentaron títulos seroprotectores frente a la difteria, el tétanos y los poliovirus tipos 1, 2 y 3. La respuesta inmunitaria a los componentes Hib y VHB fue menor en los lactantes pretérmino que en los lactantes a término: el 92,5 frente al 97,8%, y el 93,4 frente al 95,2%, respectivamente. Las tasas de respuesta vacunal frente a los antígenos tosferinosos fueron superiores al 98,9% en ambos grupos de estudio. Aunque la mayoría de los títulos medios geométricos fueron inferiores en los lactantes pretérmino, los títulos fueron similares

para la tos ferina, un riesgo importante para los prematuros. La vacuna fue bien tolerada y no hubo diferencias en los fenómenos de reactogenicidad entre los grupos. Algunos lactantes extremadamente inmaduros experimentaron fenómenos cardiorrespiratorios transitorios durante las 72 h siguientes a la primera vacunación, sin que hubiera repercusión clínica.

CONCLUSIONES: Los lactantes pretérmino que recibieron la vacuna hexavalente DTPa-VHB-VPI/Hib a los 2, 4 y 6 meses presentaron una buena respuesta inmunitaria a todos los antígenos. La disponibilidad de esta vacuna facilita considerablemente la vacunación de los niños prematuros.

En los países desarrollados hay un 7-9% de partos prematuros, con unas tasas de supervivencia crecientes. Sin embargo, el tratamiento y la prevención se basan a menudo en pruebas exiguas en esta población. En concordancia con ello, la recomendación de vacunar a los niños pretérmino a su edad cronológica con las mismas vacunas programadas para los niños a término se basa en estudios que a menudo son obsoletos o se realizaron con muestras de pequeño tamaño^{1,2}.

Los lactantes pretérmino tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones como la tos ferina³ por la inmadurez de su sistema inmunitario, por las secuelas pulmonares de la ventilación mecánica y por un déficit de anticuerpos maternos, pues la inmunoglobulina G atraviesa la placenta principalmente en las 4-6 últimas semanas de gestación⁴. Las vacunaciones a menudo se retrasan, lo que expone a estos niños a un grave riesgo de contraer enfermedades, precisamente cuando son más vulnerables.

Los padres y los pediatras están cada vez más preocupados por el número de inyecciones que han de administrarse en cada visita vacunal a los niños⁵. Recientemente, se han autorizado numerosas combinaciones de vacunas, con la ventaja de reducir el número de inyecciones. En los lactantes nacidos a término se han demostrado la inmunogenicidad y la inocuidad de las nuevas vacunas hexavalentes. Hasta donde alcanzan nuestros conocimientos, no se dispone de experiencia

^aUnidad de Neonatología. Hospital La Paz. Madrid. España.

^bDepartamento de Pediatría. Hospital La Paz. Madrid. España.

^cDepartamento médico de GlaxoSmithKline. Tres Cantos. Madrid. España.

Correspondencia: Dra. Pilar García-Corbeira. Departamento de Medicina. GlaxoSmithKline. Severo Ochoa, 2. 28760 Tres Cantos. Madrid. España. Correo electrónico: pilar.garcia-corbeira@gsk.com

El presente estudio fue subvencionado con una beca de GlaxoSmithKline SA. Tres Cantos. Madrid. España.

clínica con las vacunas hexavalentes en los lactantes pretérmino.

Se llevó a cabo un ensayo para valorar la inmunogenicidad y la reactogenicidad de una vacuna hexavalente de difteria, tétanos, tos ferina acelular, virus de la hepatitis B, polio inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-VHB-VPI/Hib) en un grupo de lactantes pretérmino de 24-36 semanas de gestación, administrada a los 2, 4 y 6 meses de edad.

MÉTODOS

Diseño y sujetos

Un grupo de lactantes pretérmino y otro grupo de lactantes a término recibieron la vacuna DTPa-VHB-VPI/Hib a los 2, 4 y 6 meses de edad. Dado que el peso está sometido a múltiples influencias, se estratificó a los lactantes pretérmino por edades gestacionales (EG): 34-36, 31-33, 28-30 y 24-27 semanas. La edad posconcepcional se determinó por la fecha conocida de la última regla o por ecografía precoz, y posteriormente se confirmó mediante la exploración neonatal. El protocolo del estudio fue aprobado por el Research Ethics Committee del Hospital de La Paz y se llevó a cabo de acuerdo con las normas de Good Clinical Practice. Antes de incluir a los lactantes en el estudio se obtuvo el consentimiento por escrito de los progenitores o custodios.

El estudio se realizó entre marzo de 2000 y junio de 2001 en lactantes pretérmino de 8-12 semanas de edad y en lactantes sanos a término de 6-12 semanas en el momento de la primera vacunación. Los niños fueron elegibles si carecían de antecedentes de vacunación o enfermedad por difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, polio y Hib. Se excluyó a los lactantes del estudio si presentaban malformaciones congénitas mayores o enfermedades crónicas graves, alteraciones neurológicas importantes o convulsiones intratables, disfunciones inmunológicas conocidas o sospechadas, si eran hijos de mujeres portadoras del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o HBsAg-positivas, presentaban una enfermedad aguda o una temperatura rectal $\geq 38^\circ\text{C}$ (se pospuso la vacunación), antecedentes de reacción alérgica a cualquiera de los componentes de la vacuna, un episodio de apnea (pausa respiratoria ≥ 20 s) en los 7 días anteriores a la vacunación, si habían recibido esteroides 30 días antes de la primera dosis de vacuna, o tratamiento con inmunoglobulina en los 2 meses anteriores a su inclusión o durante el ensayo, o alguna vacuna o cualquier fármaco o vacuna experimentales durante los 30 días anteriores o posteriores a la administración de la vacuna hexavalente.

Vacuna del estudio

Una dosis de 0,5 ml de DTPa-VHB-VPI/Hib contenía ≥ 30 U de toxoide diftérico, ≥ 40 U de toxoide tetánico, 25 μg de toxoide tosferinoso (PT) absorbido, 25 μg de hemaglutinina filamentososa (FHA) absorbida, 8 μg de pertactina (PRN) absorbida, 10 μg de antígeno superficial de la hepatitis B (HBs) recombinante, 40, 8 y 32 U del antígeno D del virus de la polio tipos 1, 2 y 3, respectivamente, y 0,7 mg de aluminio en forma de sales. La vacuna Hib conjugada se aportó en forma de miniesfera liofilizada que contenía 10 μg de polisacárido del *Haemophilus influenzae* tipo b (PRP) conjugado a 20-40 μg de toxoide tetánico, 0,12 mg de fosfato de aluminio y 10 mg de lactosa. Para preparar la administración mixta (DTPa-VHB-VPI/Hib) se reconstituyó la miniesfera de vacuna Hib liofilizada con la vacuna DTPa-VHB-VPI líquida. Para administrar la vacuna se utilizó una aguja de calibre 25 G \times 1,5 cm a los 2 meses, y de calibre 23 G \times 2,5 cm a los 4 y 6 meses; las mismas enfermeras practicaron siempre la vacunación. La vacuna fue elaborada por GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart, Bélgica) y sólo se utilizó un lote de vacuna.

Análisis de reactogenicidad

Se emplearon diarios cumplimentados por los padres, o por el personal de la investigación si se vacunó a los lactantes en la

unidad de neonatología (UN), para registrar las reacciones locales solicitadas (dolor, enrojecimiento y tumefacción en el lugar de la inyección) y los síntomas generales también solicitados (fiebre, irritabilidad, anorexia, somnolencia o dormir más horas de las habituales) el día de la vacunación y los 3 días siguientes. La intensidad de los síntomas se calificó de 1 a 3; se comunican aquí la incidencia total y la de grado 3. Las definiciones fueron las siguientes: fiebre, temperatura rectal $\geq 38,0^\circ\text{C}$ (fiebre de grado 3, $> 39,5^\circ\text{C}$). Dolor de grado 3, llanto al movilizarle la extremidad. Enrojecimiento o tumefacción de grado 3, diámetro ≥ 20 mm. Irritabilidad de grado 3, llanto inconsolable y persistente. Para todos los demás síntomas, se consideró el grado 3 como el que impedía las actividades diarias normales. También se registraron los síntomas no solicitados que se produjeron durante un período de seguimiento de 30 días después de cada vacunación y los fenómenos adversos graves que aparecieron durante todo el período. Los fenómenos cardiorrespiratorios (apnea, bradicardia, desaturación de O_2) que aparecieron en los niños pretérmino vacunados en la UN fueron observados y registrados por las enfermeras encargadas de asistirlos habitualmente. Los episodios de bradicardia o desaturación se registraron como síntomas no solicitados sólo si reaparecían o aumentaban > 72 h de la vacunación.

Análisis de inmunogenicidad

Se extrajeron muestras de sangre antes de la primera dosis y 30-35 días después de la tercera. Las muestras de suero se almacenaron a -20°C hasta que se llevaron a cabo los análisis serológicos en GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart, Bélgica) de modo ciego. Los anticuerpos antitoxoides D y T, PT, FHA, PRN, PRP y VHB se determinaron por análisis de inmunoadsorción ligada a las enzimas (ELISA). Los valores límite del análisis fueron de 0,1 U/ml para los anticuerpos antitoxoides D y T, para lograr una buena correlación con los títulos obtenidos mediante las pruebas de neutralización^{6,7}; 5 unidades ELISA/ml para los 3 anticuerpos antitosferinosos; 0,15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para anti-PRP, 10 mU/ml para anti-HBs⁸; los anticuerpos frente a los 3 tipos de poliovirus se valoraron mediante una prueba de neutralización con un límite de 1:8⁹. Los valores de anticuerpos iguales o superiores a los límites del ensayo se consideraron como protectores, con la excepción de los anticuerpos antitosferinosos, en los que no se ha establecido una correlación serológica de protección. En estos últimos, la respuesta a la vacuna se definió por la aparición de valores de anticuerpos iguales o superiores al límite del ensayo en los sujetos que eran seronegativos antes de la vacunación, o por el mantenimiento, al menos, de los valores de anticuerpos anteriores a la vacunación en los sujetos que eran previamente seropositivos, teniendo en cuenta el declive de los anticuerpos maternos¹⁰.

Análisis estadístico

El objetivo primario del estudio consistió en mostrar que la respuesta inmunitaria al Hib en los niños pretérmino no era menor que en los niños a término, en relación con los anticuerpos anti-PRP 1 mes después de la tanda completa de vacunación. El límite clínico de la ausencia de inferioridad se estableció en una diferencia del 10% (lactantes pretérmino frente a lactantes a término) en las tasas de seroprotección (anti-PRP $\geq 0,15 \mu\text{g}/\text{ml}$). El intervalo de confianza (IC) del 90% para las diferencias en las tasas de seroprotección se calculó mediante un modelo ANOVA unidireccional sobre los títulos de anticuerpos transformados logarítmicamente. Se consideró que el grupo pretérmino no presentaba inferioridad si el límite superior del IC del 90% se hallaba por debajo del límite que definía la inferioridad clínica.

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a 186 lactantes; lo completaron 185 (93 pretérmino y 92 a término). La retirada del consentimiento parental fue el motivo del abandono en un niño pretérmino. Un total de 93 lactantes pretérmino y 89 a término cumplían los criterios para el análisis de

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de los lactantes pretérmino (n = 94)

Características	n (%)
Características neonatales	
Edad gestacional al nacer (semanas)	31,05 ± 3,45 (24-36) ^a
Peso al nacer (g)	1.420 ± 600 (500-3.300) ^a
< 1.500 (n)	53 (56%)
< 1.000	25 (27%)
Retraso del crecimiento intrauterino (n)	15 (16%)
Síndrome de distrés respiratorio	32 (34%)
Ventilación mecánica	44 (47%)
Transfusión de concentrado de hemáties	39 (41%)
Hemorragia peri-intraventricular	13 (14%)
Grado I	4 (4%)
Grado II	7 (7%)
Grado III	2 (2%)
Leucomalacia periventricular	1 (1%)
Hidrocefalia	1 (1%)
Sepsis	34 (36%)
Neumopatía crónica ^b	15 (16%)
Apnea de la prematuridad	22 (23%)
Esteroides prenatales	68 (72%)
Esteroides posnatales	9 (10%)
Características en la primera vacunación	
Edad media (semanas)	8,6 ± 0,63 (8-11) ^a
Peso medio (g)	2.960 ± 1.080 (1.000-5.300) ^a
< 2.500 (n)	37 (40%)
< 2.000	20 (21%)
< 1.500	6 (6%)
Hospitalizados	31 (33%)
Aporte de oxígeno (FiO ₂ , 0,22-0,35)	14 (15%)
Requerimiento de cafeína	2 (2%)
Requerimiento de teofilina	8 (8%)
Requerimiento de diuréticos	8 (8%)

^aMedia ± desviación estándar (límites). ^bDefinida por la necesidad de suplementos de oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual.

inmunogenicidad. Se excluyó del análisis a 3 lactantes a término por desconocimiento del estado serológico posvacunal (n = 1), desviación de la pauta vacunal (n = 1) y falta de cumplimiento de las extracciones de sangre (n = 1). Los números de lactantes pretérmino (62 de parto único, 13 gemelos y 2 trillizos) incluidos en cada estrato de semanas gestacionales fueron: 34-36 (n = 29), 31-33 (n = 24), 28-30 (n = 21) y 24-27 (n = 20). En la tabla 1 se presentan las características demográficas y clínicas de los lactantes pretérmino. La edad media de los lactantes pretérmino y a término en la primera dosis de vacuna fue de 8,6 ± 0,63 semanas (rango, 8-11) y 8,2 ± 0,81 (rango, 6-11), respectivamente.

Análisis de inmunogenicidad

Se observaron títulos posprimarios de anti-PRP ≥ 0,15 µg/ml y ≥ 1,0 µg/ml en el 92,5 y el 76,3% de los lactantes pretérmino, y en el 97,8 y el 86,5% de los lactantes a término (tabla 2). Un mes después de la tercera dosis no pudo concluirse que no hubiera inferioridad en la tasa de seroprotección de anti-PRP en los lactantes pretérmino con respecto a los lactantes a término. Los títulos medios geométricos (TMG) posprimarios fueron más elevados en los lactantes a término.

Un mes después de la tercera dosis de vacuna, todos los lactantes pretérmino y a término presentaban valores seroprotectores de anticuerpos antidifteria, antitétanos y antipolio tipos 1, 2 y 3 (tabla 2). Los TMG antipolio serotipo 3 fueron más elevados en los lactantes a término que en los lactantes pretérmino.

TABLA 2. Tasas de seroprotección (SP) y títulos medios geométricos (TMG) para los anticuerpos antidifteria, antitétanos, antiHBs, antipolio tipos 1, 2 y 3 y anti-PRP después de la tanda de vacunación primaria

Anticuerpo	Lactantes pretérmino		N/n	Lactantes a término		Lactantes pretérmino frente a lactantes a término		
	N/n	% SP (IC del 95%)		TMG (IC del 95%)	N/n	% SP (IC del 95%)	TMG (IC del 95%)	% SP (grupo a término-pretérmino IC del 90%)
Antidifteria (≥ 0,1 U/ml)	93/93	100 (96,1-100,0)	3,661 (3,064-4,376)	89/89	100 (95,9-100,0)	5,441 (4,547-6,511)	0,0 (-6,0 a 5,5)	1,49 (1,20-1,83)
Antitétanos (≥ 0,1 U/ml)	93/93	100 (96,1-100,0)	2,461 (2,112-2,868)	89/89	100 (95,9-100,0)	2,303 (1,963-2,702)	0,0 (-6,0 a 5,5)	0,94 (0,78-1,12)
Anti-HBs (≥ 10 mU/ml)	91/85	93,4 (86,2-92,7)	634,1 (433,8-927,9)	84/80	95,2 (88,3-98,7)	867,1 (576,6-1.303,9)	1,8 (-6,8 a 11,4)	1,37 (0,86-2,17)
Antipolio tipo 1 (≥ 8 dil)	69/69	100 (94,8-100,0)	424,1 (308,7-582,7)	70/70	100 (94,9-100,0)	773,7 (577,3-1.037,0)	0,0 (-8,4 a 6,4)	1,82 (1,28-2,61)
Antipolio tipo 2 (≥ 8 dil)	66/66	100 (94,6-100)	450,1 (319,8-633,6)	68/68	100 (94,7-100,0)	614,4 (449,8-839,2)	0,0 (-8,6 a 6,8)	1,36 (0,93-2,00)
Antipolio tipo 3 (≥ 8 dil)	65/65	100,0 (94,5-100,0)	468,2 (312,0-702,8)	62/62	100 (94,2-100,0)	1.208,1 (930,9-1.567,9)	0,0 (-8,4 a 7,8)	2,58 (1,75-3,80)
Anti-PRP ≥ 0,15 µg/ml	93/86	92,5 (85,1-96,9)	2,241 (1,655-3,035)	89/87	97,8 (92,1-99,7)	4,24 (3,201-5,634)	5,3 (-2,3 a 14,6)	1,89 (1,34-2,67)
Anti-PRP ≥ 1,0 µg/ml	93/71	76,3 (66,4-84,5)	-	89/77	86,5 (77,6-92,8)	-	10,2 (-0,8 a 22,2)	-

N: número total de sujetos con resultados disponibles; n: número de sujetos con títulos; SP: posvacunación; IC: intervalo de confianza.

TABLA 3. Tasas de seropositividad (Spo) y de respuestas vacunales (RV) a PT, FHA y PRN y títulos medios geométricos (TMG) después de la tanda de vacunación primaria

Anticuerpo	Lactantes pretérmino				Lactantes a término			
	N/n	% Spo (IC del 95%)	% RV (IC del 95%)	TMG (IC del 95%)	N/n	% Spo (IC del 95%)	% RV (IC del 95%)	TMG (IC del 95%)
Anti-PT	93/93	100 (96,1-100,0)	98,9 (94,2-100)	61,3 (53,1-70,8)	89/89	100 (95,9-100,0)	98,9 (93,9-100,0)	60,4 (53,8-67,8)
Anti-FHA	93/93	100 (96,1-100)	100 (96,1-100)	239,5 (205,8-278,6)	89/89	100,0 (95,9-100,0)	100 (95,9-100,0)	252,8 (226,2-282,5)
Anti-PRN	93/93	100,0 (96,1-100,0)	100 (96,1-100,0)	155,3 (131,3-183,7)	89/89	100,0 (95,9-100,0)	98,9 (93,9-100,0)	200,3 (167,5-239,5)

N: número total de sujetos con resultados disponibles; n: número de sujetos con títulos > 5 U ELISA/ml posvacunación; % Spo: % de sujetos con títulos > 5 U ELISA/ml; IC: intervalo de confianza; RV: aparición de anticuerpos en sujetos que eran inicialmente seronegativos, y mantenimiento, al menos, de los títulos prevacunales de anticuerpos en los que eran inicialmente seropositivos; PT: toxina tosferinosa; FHA: hemaglutinina filamentosas; PRN: pertactina.

TABLA 4. Incidencia global de los síntomas locales y generales solicitados, totales y de grado 3, según el análisis de cada dosis durante un período de seguimiento de 4 días después de la vacunación

Síntoma	Grado	Pretérmino (n = 281)			A término (n = 276)		
		n	%	IC del 95%	n	%	IC del 95%
Dolor	Total	50	17,8	13,5-22,8	49	17,8	13,4-22,8
	Grado 3	1	0,4	0,0-2,0	2	0,7	0,1-2,6
Enrojecimiento	Total	44	15,7	11,6-20,4	36	13,0	9,3-17,6
	≥ 20 mm	3	1,1	0,2-3,1	0	0,0	0,0-1,3
Tumefacción	Total	40	14,2	10,4-18,9	35	12,7	9,0-17,2
	≥ 20 mm	7	2,5	1,0-5,1	4	1,4	0,4-3,7
Fiebre (T rectal)	≥ 38 °C	40	14,2	10,4-18,9	33	12,0	8,4-16,4
	> 39 °C	0	0,0	0,0-1,3	0	0,0	0,0-1,3
Irritabilidad	Total	78	27,8	22,6-33,4	48	17,4	13,1-22,4
	Grado 3	7	2,5	1,0-5,1	0	0,0	0,0-1,3
Anorexia	Total	49	17,4	13,4-22,4	40	14,5	10,6-19,2
	Grado 3	1	0,4	0,0-2,0	2	0,7	0,1-2,6
Somnolencia	Total	17	6,0	3,6-9,5	53	19,2	14,7-24,4
	Grado 3	1	0,4	0,0-2,0	2	0,7	0,1-2,6

N: número total de diarios devueltos después de todas las dosis; n: número total de síntomas solicitados después de todas las dosis; IC: intervalo de confianza; total: todas las reacciones especificadas informadas durante el período de seguimiento; dolor de grado 3: llanto del niño al movilizarle la extremidad; irritabilidad de grado 3: llanto persistente que no puede consolarse; grado 3: fenómeno adverso que impide las actividades diarias normales.

A excepción de 6, todos los niños del grupo pretérmino (93,4%) y todos excepto 4 del grupo a término (95,2%) presentaban títulos seroprotectores de anticuerpos anti-HBs (tabla 2). Los 6 del grupo pretérmino que no respondieron a VHB fueron 2 lactantes del subgrupo de 34-36 semanas y 4 del subgrupo de 31-33 semanas. Todos los lactantes < 31 semanas alcanzaron títulos ≥ 10 mU/ml.

Las tasas de seropositividad y de respuesta a la vacuna frente a los 3 antígenos tosferinosos se muestran en la tabla 3. Las tasas de respuesta a la vacuna fueron al menos del 98,9% en ambos grupos de estudio. Los TMG fueron similares en los lactantes pretérmino y a término. En la figura 1 se comparan las curvas de distribución acumulativa inversa de los anticuerpos antitosferinosos.

Análisis de reactogenicidad e inocuidad

El número de diarios incluidos en el análisis de reactogenicidad, según el protocolo, fue de 281 y 276 para los grupos 1 y 2, respectivamente. En la tabla 4 se muestran la incidencia total y la de grado 3 para los síntomas locales y generales solicitados, según el análisis por dosis, registrados durante el período de 4 días de control. El 14,2 y el 12,0% de las dosis se controlaron por fiebre en los grupos pretérmino y a término, respectivamente. Ninguno de los niños presentó fiebre > 39,5 °C. La irritabilidad fue más frecuente en los lactantes pretérmino, y la somnolencia lo fue en los lactantes a término.

En 17 lactantes se registraron otros tantos síntomas no solicitados (3 locales y 14 generales), en relación con la vacunación. Los síntomas locales no solicitados consistieron en induración (1 lactante a término y 1 pretérmino) y calor local en el lugar de la inyección en 1 lactante a término. Dos lactantes pretérmino < 28 semanas presentaron 2 y 1 episodios de apnea en las primeras 24 h tras la vacunación, que se resolvieron con estimulación. En 13 de los 31 (42%) lactantes que estaban hospitalizados en el momento de la primera dosis reaparecieron o aumentaron los episodios de bradicardia y desaturación (n = 11) o los episodios aislados de desaturación (n = 2) en las 72 h siguientes a la vacunación. Estos 13 lactantes tenían EG < 28 semanas y pesos de nacimiento ≤ 1.000 g. En 12 de los 13 lactantes (92%) los fenómenos cardiorrespiratorios ocurrieron junto a un aumento de temperatura de 37,1-37,5 °C en los 3 días siguientes a la vacunación.

En 17 de los 186 lactantes incluidos en el estudio (16 en el grupo de lactantes pretérmino y 1 en el de lactantes a término) se observaron fenómenos adversos graves, principalmente infecciones intercurrentes (con predominio de bronquiolitis y otitis). En ningún caso se consideró que tuvieran relación con la vacunación.

DISCUSIÓN

Los primeros estudios sobre la vacunación de los lactantes pretérmino datan de los años ochenta, e incluyen un pequeño número de niños entre 33 y 36 semanas¹¹⁻¹³. Los resultados de estudios posteriores con lactantes más

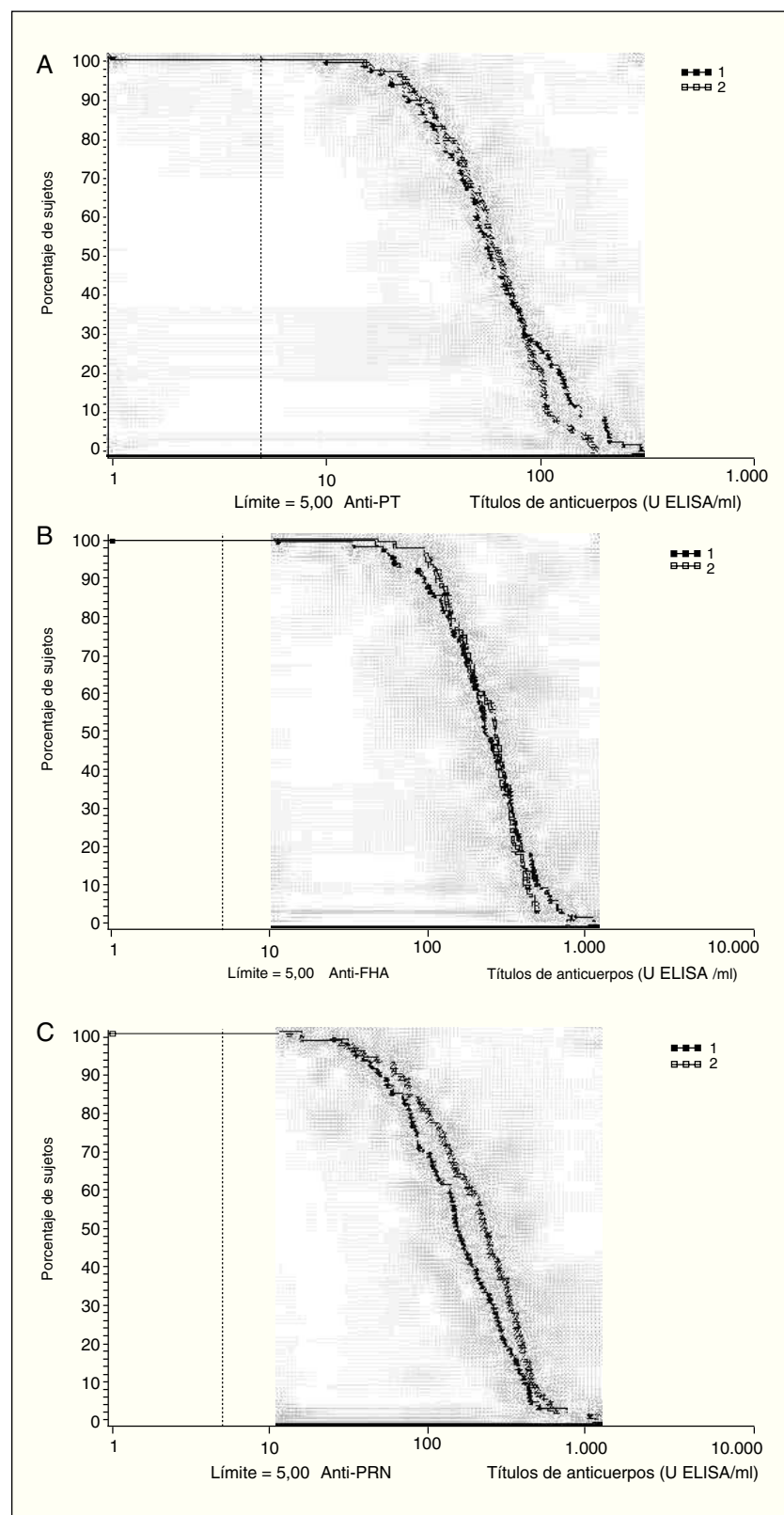


Fig. 1. Curvas de distribución acumulativa inversa (CDAI) de los anticuerpos antitosferinosos en los lactantes pretérmino y a término. A: toxina antitosferinosa; B: hemaglutinina antifilamentosa; C: antipertactina; grupo 1: lactantes pretérmino; grupo 2: lactantes a término.

pequeños son difíciles de comparar, pues se han utilizado diferentes vacunas y pautas^{2,14-16} en lactantes con distinta situación clínica^{2,16-19}.

Se han realizado diversos estudios controlados con diferentes tipos de vacunas Hib conjugadas monovalentes o combinadas^{16,17,19,20}. Las mayores respuestas se observaron con una vacuna conjugada con toxoide tetánico (PRP-TT) en una pauta de 2, 4 y 12 meses, con tasas de seroprotección del 100% y TMG más elevados¹⁵. Es posible que esta pauta no sea suficiente, pues la protección frente a la enfermedad invasiva por Hib debe obtenerse rápidamente, teniendo en cuenta la vulnerabilidad de los lactantes pretérmino frente a las infecciones.

La dexametasona que se utiliza para la neumopatía crónica puede alterar significativamente la respuesta inmunitaria de los lactantes pretérmino. Incluso con una cuarta dosis de vacuna Hib, administrada 6 semanas después de completar la vacunación primaria en los lactantes que recibieron dexametasona, no se incrementó la inmunogenicidad posprimaria²¹. Dado el importante declive del uso posnatal de esteroides (sólo el 10% de los lactantes había recibido dexametasona en este estudio), no pueden extraerse conclusiones acerca del impacto sobre la respuesta frente a Hib.

En este estudio, aunque no pudo demostrarse que no hubiera inferioridad en la respuesta frente al Hib de los lactantes pretérmino en comparación con los lactantes a término, las tasas de seroprotección (92,5%) alcanzadas por los lactantes pretérmino parecen satisfactorias tras la administración de la vacuna hexavalente. Sólo 4 lactantes pretérmino menores de 27 semanas de EG presentaban títulos por debajo del límite. El nivel protector de los anticuerpos anti-PRP ha sido objeto de un prolongado debate. Recientemente se ha propuesto que la memoria inmunológica y la producción de anticuerpos son imperfectas y se adquieren de un modo dependiente de la edad²². Aunque los lactantes pretérmino presentaban unas concentraciones más bajas de anticuerpos anti-Hib (2,2 frente a 4,4 µg/ml), se ha descrito también que una menor respuesta de anticuerpos no se asocia con un trastorno funcional de los anticuerpos inducidos ni con la inducción de memoria inmunológica contra el Hib²³. Además, las concen-

tracciones medias geométricas (CMG) en el grupo de lactantes pretérmino parecen ser similares a las halladas en los lactantes a término inmunizados con la misma vacuna a los 2, 3 y 4 meses²⁴.

Los toxoides diftérico y tetánico fueron altamente inmunogénicos y las tasas de seroprotección fueron similares en los lactantes pretérmino y a término, como se ha observado previamente¹⁹.

La respuesta inmunitaria provocada por 2 o 3 dosis de la vacuna con poliovirus oral o inactivada, con diversas pautas, ha sido en general bastante uniforme^{12,25,26}. En niños extremadamente prematuros se ha descrito una tasa baja de respuesta a VPI en lactantes pretérmino con procesos crónicos²⁷, así como una baja respuesta frente al serotipo 3 del virus¹⁹. Todos los lactantes pretérmino de este estudio presentaban títulos seroprotectores frente a los tres tipos de poliovirus, aunque los TMG para el serotipo 3 eran mucho más bajos que en los lactantes a término. Es difícil explicar los motivos de que este fenómeno se haya observado incluso después de la dosis de refuerzo^{28,29}.

Los estudios acerca de la vacunación contra la hepatitis B en lactantes pretérmino son bastante heterogéneos en cuanto a la edad gestacional¹⁴, el peso^{30,31}, el diseño^{30,32,33} y la dosis^{30,31,33-35}. En el único estudio publicado en lactantes pretérmino (EG media, 32 semanas) a quienes se administró una vacuna combinada DTPa-VHB, se lograron unos elevados valores de anticuerpos frente a todos sus componentes¹⁴. Se alcanzaron unas CMG elevadas para el VHB (4,677 mU/ml) tras administrar la tercera dosis 6 meses después de la segunda. En este estudio, aunque las CMG eran menores en los lactantes pretérmino, las tasas de seroprotección frente al VHB eran similares en los dos grupos. En el grupo pretérmino, sólo 6 niños (todos con más de 31 semanas de EG) no respondieron a la vacunación. Dos de ellos presentaban un importante retraso de crecimiento intrauterino y un escaso aumento de peso en los primeros 6 meses de vida. Esta observación concuerda con los informes de que la falta de respuesta es más probable que se produzca en los lactantes pretérmino de EG más elevadas y que han aumentado menos de peso antes de iniciar la vacunación³³.

La respuesta a las vacunas antitosferinosas de célula entera (Pe) se ha considerado suficiente en los lactantes pretérmino^{11,13}. En la última década, diversos estudios han constatado la aparición de episodios de apnea o bradicardia (el 5-30% de los casos) después de administrar las vacunas DTPe^{36,37}. Estos fenómenos fueron más frecuentes en los niños extremadamente inmaduros con procesos clínicos graves³⁸. Se ha recomendado que estos lactantes reciban la primera dosis de vacunas a los 2 meses, con monitorización cardiorrespiratoria en la UN antes de ser dados de alta del hospital³⁹.

En el presente estudio, el 42% de los niños pretérmino vacunados en la UN experimentó cambios en su situación cardiorrespiratoria en las 72 h siguientes a la vacunación. Estos fenómenos no tuvieron significación clínica y se produjeron en los lactantes más pequeños e inestables. Es probable que algunos lactantes presentaran dichos episodios independientemente de la vacunación. Slack et al⁴⁰ han descrito que la incidencia de fenómenos cardiorrespiratorios después de la vacunación con DTPa-Hib administrada junto con vacunas antime-

ningocócicas del grupo C (el 38% de los lactantes pretérmino experimentaron más fenómenos cardiorrespiratorios que en las 24 h anteriores) es similar a la descrita con la vacuna DTPe-Hib sola. Más recientemente, Pfister et al⁴¹ han descrito que los fenómenos cardiorrespiratorios producidos después de la vacunación DTPa-VPI-Hib en lactantes pretérmino eran más leves y sin influencia desfavorable sobre su curso clínico.

Schloesser et al⁴² demostraron la inocuidad de una vacuna DTPa con dos componentes en un grupo de lactantes pretérmino (EG, 25-35 semanas) con una baja incidencia de reacciones adversas, comparables a las observadas en lactantes a término. La respuesta vacunal al PT fue del 93,5%, y a la FHA del 82,6%. Las CMG en el grupo de lactantes pretérmino fueron más bajas que en los lactantes a término. Faldella et al¹⁴, al utilizar una vacuna DTPa-VHB con tres componentes tosferinosos, hallaron unas tasas de seroconversión del 100% y un mayor aumento en el título de anticuerpos anti-PT, FHA y PRN, tanto en lactantes pretérmino como a término. La concentración media de anticuerpos anti-PRN fue significativamente más baja en los lactantes pretérmino. En este estudio, los lactantes pretérmino presentaban unos títulos anti-PT, anti-FHA y anti-PRN similares a los observados en los lactantes pretérmino.

Los lactantes pretérmino inmunizados con la vacuna DTPa-VHB-VPI/Hib hexavalente a la edad cronológica de 2, 4 y 6 meses mostraron una buena respuesta inmunitaria a todos los antígenos. Aunque los TMG eran generalmente menores que en los lactantes a término, los títulos eran similares para la tos ferina, un peligro importante para los lactantes pretérmino. La vacuna fue bien tolerada en ambos grupos. En algunos de los lactantes más inmaduros, la vacunación pudo desencadenar episodios leves y transitorios de bradicardia y desaturación. Es necesario, sin duda, realizar nuevos estudios para valorar la inmunogenicidad de la vacuna DTPa-VHB-VPI/Hib en los lactantes pretérmino mediante diferentes pautas, pero al menos esta vacuna, administrada a los 2, 4 y 6 meses, puede facilitar considerablemente el cumplimiento de los programas de vacunación en los recién nacidos pretérmino.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a los padres y niños que participaron en el estudio, así como a las enfermeras del estudio, M.^a Cruz Morales, Carmen Ndongo, Marisa Prieto y María José Ramiro, sin las cuales no habría sido posible realizarlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saari TN, the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;111:193-8.
2. D'Angio CT. Immunization of the premature infant. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:824-5.
3. Wortis N, Strebel PM, Wharton M, Bardenheier B, Hardy IR. Pertussis deaths: report of 23 cases in United States, 1992 and 1993. *Pediatrics*. 1996;97:607-12.
4. Siegrist CA, Cordova M, Brandt C, et al. Determinants of infant responses to vaccines in presence of maternal antibodies. *Vaccine*. 1998;16:1409-14.
5. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*. 2002;109:124-9.

6. Melville-Smith ME, Seagroatt VA, Watkins JT. A comparison of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with the toxin neutralisation test in mice as a method for the estimation of tetanus antitoxin in human sera. *J Biol Stand.* 1983;11:137-44.
7. Melville-Smith M, Balfour A. Estimation of Corynebacterium diphtheriae antitoxin in human sera: a comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay with the toxin neutralisation test. *J Med Microbiol.* 1988;25:279-83.
8. Hollinger FB, Adam E, Heiberg D, Melnick JL: Response to hepatitis B vaccine in young adults population. *Viral hepatitis and liver diseases.* En: Szumness W, Alter HJ, Maynard JE, editores. *Proceedings of the 1981 International Symposium.* Filadelfia: Franklin Institute Press; 1982. p. 451-66.
9. Standard procedure for determining immunity to poliovirus using the micro-neutralisation test (WHO/EPI/GEN 93.9). Ginebra: World Health Organization; 1993.
10. Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and the effect of vaccine response. *J Infect Dis.* 1990;161:487-92.
11. Koblin BA, Townsend TR, Muñoz A, Onorato I, Wilson M, Polk BF. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7:704-11.
12. Smolen P, Bland R, Heiligenstein E, Lawless MR, Dillard R, Abramson J. Antibody response to oral polio vaccine in premature infants. *J Pediatr.* 1983;103:917-9.
13. Pullan CR, Hull D. Routine immunization of preterm infants. *Arch Dis Child.* 1989;64:1438-41.
14. Faldella G, Alessandrini R, Magini GM, et al. The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 1998;16:1646-9.
15. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, Barington T, Heilmann C. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:525-9.
16. Muñoz A, Salvador A, Brodsky NL, Arbeter AM, Porat R. Antibody response of low birth weight infants to *Haemophilus influenzae* type b polyribosylribitol phosphate-outer membrane protein conjugate vaccine. *Pediatrics.* 1995;96:216-9.
17. Washburn LK, O'Shea TM, Gillis DC, Block SM, Abramson JS. Response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in chronically ill premature infants. *J Pediatr.* 1993;123:791-4.
18. Robinson MJ, Campbell F, Powell P, Sims D, Thornton C. Antibody response to accelerated Hib immunization in preterm infants receiving dexamethasone for chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80:69F-71F.
19. D'Angio CT, Maniscalco WM, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, *Haemophilus influenzae*, and polio immunizations. *Pediatrics.* 1995;96:18-22.
20. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, et al. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheriatetanus toxoids-acellular pertussis-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Infect Dis.* 2001;184:1617-20.
21. Clarke P, Powell PJ, Goldblatt D, Robinson MJ. Effect of a fourth *Haemophilus influenzae* type b immunisation in preterm infants who received dexamethasone for chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:58-61.
22. Lucas AH, Granoff DM. Imperfect memory and the development of *Haemophilus influenzae* type b disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:235-9.
23. Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet.* 1999;354:2063-8.
24. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sanger R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr.* 2000;137:304-12.
25. Adeniyi-Jones SC, Faden H, Ferdon MB, Kwong MS, Ogra PL. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. *J Pediatr.* 1992;120:686-9.
26. Linder N, Yaron M, Handsher R, et al. Early immunisation with inactivated poliovirus vaccine in premature infants. *J Pediatr.* 1995;127:128-30.
27. O'Shea TM, Dillard RG, Gillis DC, Abramson JS. Low rate of response to enhanced inactivated polio vaccine in preterm infants with chronic illness. *Clin Res Reg Aff.* 1993;10:49-57.
28. Khalak R, Pichichero ME, D'Angio CT. Three-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics.* 1998;101:597-603.
29. Kirmani KI, Lofthus G, Pichichero ME, Voloshen T, D'Angio T. Sevenyear follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2002;109:498-504.
30. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics.* 1999;103(2). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/2/e14
31. Patel DM, Butler J, Feldman S, Graves GR, Rhodes PG. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1997;131:641-3.
32. Lau YL, Tam AY, Ng KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr.* 1992;121:962-5.
33. Kim SC, Chung EK, Hodinka RL, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Pediatrics.* 1997;99:534-6.
34. Ferreri R, Adinolfi B, Limardi C, Franco E, Matano A. Hepatitis B vaccination: evaluation of a short-interval dosing schedule in lowweight newborns. *Curr Ther Res.* 1992;52:493-7.
35. Ballesteros-Trujillo A, Vargas-Origel A, Álvarez-Muñoz T, Aldana Valenzuela C. Response to hepatitis B vaccine in preterm infants: fourdose schedule. *Am J Perinatol.* 2001;18:379-85.
36. Botham SJ, Isaacs D, Henderson-Smart DJ. Incidence of apnea and bradycardia in preterm infants following DTPw and Hib immunization: a prospective study. *J Paediatr Child Health.* 1997;33:418-21.
37. Slack MH, Schapira D. Severe apnoeas following immunization in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81:67F-68F.
38. Sánchez PJ, Laptook AR, Fisher L, Sumner J, Risser RC, Perlman JM. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr.* 1997;130:746-51.
39. Pourcyrous M, Korones SB, Crouse D, Bada HS. Interleukin-6, C-reactive protein, and abnormal cardiorespiratory responses to immunization in premature infants. *Pediatrics.* 1998;101(3). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/3/e3
40. Slack MH, Schapira C, Thwaites RJ, Andrews N, Schapira D. Acellular pertussis and meningococcal vaccines: cardiorespiratory events in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2003;162:436-7.
41. Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, Martin BC, Siegrist CA. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birthweight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr.* 2004;145:58-66.
42. Schloesser RL, Fischer D, Otto W, Rettwitz-Volk W, Herden P, Zielen S. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics.* 1999;103(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/5/e60