



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
“Isidro Espinosa de los Reyes”
Subdirección de Neonatología**

**ESTATUS DE VACUNACIÓN DE INFANTES
NACIDOS CON PESO MENOR A 1500
GRAMOS EN UNA INSTITUCIÓN DE
TERCER NIVEL**

T e s i s

**Que para obtener el título de
Especialista en Neonatología**

PRESENTA:

DRA. LOURDES VIOLETA CERDA OJINAGA

**PROFESOR TITULAR: DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ
CARROCERA**

DIRECTOR DE TESIS: DRA. GABRIELA ARREOLA RAMÍREZ

MÉXICO, D.F.

2010





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**ESTATUS DE VACUNACION DE INFANTES NACIDOS CON PESO MENOR A 1500
GRAMOS EN UNA INSTITUCION DE TECER NIVEL.**

**Med. Cir. Salvador Gaviño Ambriz
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

**Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera
Profesor titular del curso de especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

**Dra. Gabriela Arreola Ramírez.
Director de tesis
Médico Adscrito al Servicio de Seguimiento Pediátrico.
Profesor adjunto del curso de especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

DEDICATORIAS

Mamá:

Te dedico todo lo que he vivido y aprendido durante estos 2 años de residencia. Gracias por tu ejemplo y por tu amor. Te extraño y te amo muchísimo. Agradezco profundamente a Dios todos y cada uno de estos días viviendo en la Cd. De México y en el INPer. Ofrezco mi trabajo y mi esfuerzo por los bebés a los que atendí y de quienes aprendí a ser mejor médico y mejor persona.

AGRADECIMIENTOS

Gracias Dra Gaby Arreola por elegir este fascinante tema de tesis. Por su apoyo constante y por ser un ejemplo para mí de fortaleza, disciplina y amor a su vocación.

Índice
Resumen
Planteamiento del Problema
Marco Teórico
Justificación
Objetivos
Hipótesis
Diseño del estudio
Metodología
Definición de variables
Resultados
Discusión
Conclusiones
Anexos
Tablas
Bibliografía

RESUMEN

ANTECEDENTES. Los infantes nacidos prematuros y de bajo peso al nacer son una población con mayor riesgo de contraer enfermedades infectocontagiosas, algunas de las cuales son prevenibles por vacunación. Diferentes autores reportan retraso significativos en la administración de los inmunógenos con repercusiones en la salud.

MATERIAL Y METODOS Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva trasversal, con el objetivo de conocer el estatus de vacunación de los prematuros con peso menor a 1500g al nacer. Se incluyeron los infantes que acudieron a la consulta diaria de seguimiento pediátrico durante el periodo de junio de 2008 a junio del 2009, con edad cronológica mínima de 12 meses y nacidos a partir del 2004, se realizó una encuesta a la madre y se obtuvo de la cartilla nacional de vacunación del infante la edad en días de la administración de cada vacuna y las causas que originaron el retraso de la vacunación.

RESULTADOS Se incluyeron 111 infantes. La edad promedio de administración de vacuna BCG fue de 4 meses. Para la vacuna DPaT-Hib-IPV ó DPwT-Hib-HB la edad promedio para las primeras tres dosis fue de 4,6 y 9 meses respectivamente. Para la vacuna contra hepatitis el promedio fue de 3.5 meses para la primera dosis, 6 meses para la segunda y 9 meses para la tercera, el 20% de los infantes no cumplieron con el esquema de tres dosis. Respecto a la vacuna de neumococo la primera dosis se administró en promedio a los 5 meses, la segunda a los 10 meses y la tercera a los 12 meses. La primera dosis contra rotavirus, se aplicó en promedio a los 4 y la segunda a los 6 meses. Para la vacunación contra influenza el 60% no cumplió con la aplicación de dos dosis antes del año de edad. El bajo peso y la prematurez fueron la causa principal para la no aplicación de la vacuna BCG y pentavalente. La no disponibilidad del inmunógeno originó el no cumplimiento del esquema recomendado para rotavirus, neumococo, influenza y hepatitis B.

CONCLUSIONES Los infantes prematuros con peso menor a 1500 g al nacer presentan un retraso en la administración para todos los inmunógenos recomendados para el primer año de vida. Algunas causas injustificadas como el bajo peso y la prematurez, la transfusión y el reflujo gastroesofágico se deben erradicar de la práctica diaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los infantes nacidos prematuros y de bajo peso al nacer son una población con mayor riesgo de contraer enfermedades infectocontagiosas, algunas de las cuales son prevenibles por vacunación, el esquema vigente de vacunación para la población normal es el mismo que se aplica para los prematuros. En México a pesar de contar con un esquema de vacunación que protege contra 12 enfermedades, este grupo de infantes prematuros sufren retraso en la aplicación de los inmunógenos recomendados para la edad, especialmente durante los primeros 6 meses de vida.

En México se desconoce hasta el momento la magnitud y el impacto que tiene el retraso en la vacunación de los infantes prematuros.

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

La vacunación es una de las páginas más exitosas de la historia de la medicina. Es una de las estrategias de mayor impacto en salud pública y que más ha influido en la expectativa de vida a nivel mundial ¹

Los recién nacidos prematuros especialmente los de muy bajo peso y los de menor edad gestacional son inmunológicamente inmaduros comparados con los nacidos de término y lo ello tienen mayor riesgo de estar expuestos a enfermedades cuyo curso puede ser grave o fatal, la mayor parte de estas enfermedades son prevenibles por vacunación. ^{2,3}

Los prematuros tienen características inmunológicas particulares que los hacen más susceptibles a contraer infecciones, inmunocomprometidos por inmadurez: ^{3,4,5,6}

Su sistema inmunológico se caracteriza por:

- Reducción de las reservas disponibles de los precursores de granulocitos en la médula ósea;
- Sus neutrófilos fagocitan eficazmente pero tienen sistemas de adhesión y migración deficientes;
- Tienen reservas de neutrófilos que se consumen rápidamente durante el proceso infeccioso y con capacidad de sustitución limitada;
- Disminución de la actividad del complemento, quimiotaxis reducida y por lo tanto una respuesta retardada en la migración de neutrófilos;
- Reducción de la capacidad de producción de anticuerpos contra antígenos polisacáridos bacterianos;
- Inexperiencia antigénica, con pobre respuesta de Linfocitos T;
- Muerte celular mediada por linfocitos t citotóxicos y células supresoras disminuidas.
- Limitación en la producción de citocinas como IL-4, Interferón Gama; y deficiente producción de IgM e IgA.

A partir de la 14 semanas de gestación comienza el paso de IgG de la madre al feto vía transplacentaria, sin embargo no es sino hasta después de las 32 semanas de gestación que las concentraciones de anticuerpos son suficientes para prevenir infección. Esta transferencia natural de anticuerpos se ve interrumpida por el nacimiento prematuro. El inmunocompromiso del prematuro se acentúa por la pobre disponibilidad de recibir en forma temprana leche humana, que confiere inmunidad pasiva mediante la IgA y otros inmunomoduladores.⁷

Hoy en día se disponen de vacunas eficaces y seguras contra más de trece enfermedades, sin embargo, su uso aún es limitado en niños nacidos prematuros

4

Desde 1994 la Academia Americana de Pediatría (AAP) emite las primeras recomendaciones de vacunación para el infante prematuro, mismas que han sido modificadas a través del tiempo. En la actualidad se reconoce y existe el consenso de que es mayor el beneficio que el riesgo de no vacunar a esta población de riesgo.⁸

Las primeras indicaciones de vacunación establecieron que el infante prematuro debería recibir su primer inmunógeno a su edad cronológica independientemente de su edad gestacional y de su peso al nacer, esta indicación incluyó a los prematuros hospitalizados y con displasia broncopulmonar, poco tiempo después se incluyó también a los infantes de peso extremadamente bajo al nacer (PEBN)

8

Los primeros Inmunógenos administrados a los prematuros incluyeron: DPT de células completas (DPTW), Haemophilus influenzae de tipo b (Hib) y vacuna contra polio virus oral (VPO). Desde entonces se advierte y se describe que la respuesta inmunológica de los prematuros era menor y directamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer.

No obstante numerosos estudios posteriores han demostrado la seguridad, inmunogenicidad y eficacia aceptables de las vacunas.^{8,9 10}

Kirmani reporta una serie donde evalúa infantes prematuros menores de 1000 g y menores de 29 semanas de gestación que fueron vacunados en promedio a los 70 días de vida contra DPTw, VPO y Hib y se evaluaron a los 7 años de vida, y se encontró que si bien los niveles de anticuerpos protectores son menores que los de los infantes a término, los títulos se encontraron por encima y dentro de los rangos de protección.¹¹

D'Angio también reporta una serie de infantes prematuros evaluados a los doce meses de vida y vacunados a la edad cronológica reportando también títulos protectores para toxoide tetánico, Hib y vacuna inactiva de poliovirus (VPI).¹²

Con respecto a los efectos colaterales de las vacunas, se ha descrito que los infantes prematuros presentan en igual proporción que los infantes de término reacciones sistémicas y locales.¹²

Un motivo importante de preocupación y de investigación es la descripción de lo que se ha denominado como eventos cardiorrespiratorios, que consiste en lapsos

breves de apneas, desaturaciones y bradicardias que se presentan dentro de las primeras 72 hrs posteriores a la vacunación de prematuros hospitalizados. ¹³

Estos síntomas han sido reportados desde 1994 por Botham, quien describe apneas, bradicardia y desaturaciones en 19 de 97 prematuros vacunados con DPTw, siendo más frecuentes en los de menor edad gestacional, los que recibieron mayor tiempo de ventilación mecánica y con diagnóstico de displasia broncopulmonar. ^{14,15}

Sánchez en 1997 describe en su población de estudio que 12% de los infantes vacunados con DPTw y Hib exhibieron 12% episodios de apnea transitoria y 11% con aumento en el número de episodios de apnea, presentándose especialmente en los que al momento de la vacunación tenían menor peso y menor edad gestacional. ¹⁶

Pourcyrus describe que 30% de 79 prematuros vacunados con DPTw presentaron incremento en los marcadores de la inflamación sistémica como IL-6 y PCR lo que no ocurrió con los vacunados con DPT acelular. ¹⁸

Para comprobar si el componente de la vacuna DPTw era el responsable de los eventos cardiorrespiratorios Pfister realizó un estudio donde vacunó a 78 prematuros de 28 semanas de edad gestacional y menores de 1000 g. Se administró la vacuna combinada pentavalente DPTa+VPI+Hib (Infanrix), la edad promedio de aplicación fue de 69 días. Se incluyeron 22 infantes que aún recibían ventilación mecánica y 21 con diagnóstico de displasia broncopulmonar. Se encontró que el 47% de los prematuros presentaron eventos cardiorrespiratorios 6% fueron severos pero todos a las 48 horas retornaron a su estabilidad. El riesgo OR para presentar apneas fue de 8.3 IC95%(1.7-40.3) para bradicardias fue de 4.9 IC95%(1.8-13.3) y para desaturaciones de 5.4 IC 95%(1.6-18-8). No se corroboró la hipótesis de que la DPTw era la responsable de los síntomas y se explica que probablemente el sistema nervioso central de los prematuros responde de una manera inespecífica ante el inmunógeno. ¹⁸

Omecaña reporta en un estudio controlado con 93 prematuros con peso promedio al nacer de 1420±600 y 24 -36 semanas de gestación, inmunizados con vacuna hexavalente DPTa-HBV-IPV/Hib a los 2, 4 y 6 meses. Se demostró una adecuada respuesta inmune, 12 /93 presentaron eventos cardiorrespiratorios y sin diferencias con respecto a efectos colaterales como fiebre e irritabilidad con respecto al grupo control. ¹²

Carbone T realiza el reporte más reciente sobre los efectos cardiorrespiratorios en los prematuros hospitalizados con un estudio clínico controlado y aleatorizado donde evaluaron a 93 infantes que recibieron DPTa, sin demostrarse el incremento en los síntomas cardiorrespiratorios en la primera dosis del inmunógeno.¹⁹

Actualmente se reconoce que el beneficio de vacunar al prematuro frágil y vulnerable ante padecimientos graves como pertusis entre otros es mayor a la no vacunación por lo que la recomendación de la AAP sigue siendo vigente, pero se advierte que la vacunación del prematuro hospitalizado debe ser monitorizada hasta 72 hrs posteriores en especial al paciente inestable o con diagnóstico de displasia broncopulmonar ó con apneas previas a la inmunización.^{20,21}

La historia de la vacunación en México es relativamente reciente y con cambios profundos principalmente en las últimas dos décadas. Actualmente el esquema básico mexicano se encuentra a nivel de países de primer mundo, que cuenta con Inmunógenos que protegen contra 13 enfermedades.^{22,23}

Aunque se ha realizado ya un consenso en México sobre vacunación en el infante prematuro, a ellos se les administran los Inmunógenos de acuerdo al esquema Nacional de Vacunación y como lo establece la Norma Oficial Mexicana NOM 036-SSA-2002 y con las modificaciones más recientes realizadas en el manual de vacunación del 2008-2009 el cual se presenta en el siguiente esquema:^{22,23}

DIFERENCIAS ENTRE EL ESQUEMA NACIONAL DE VACUNACION 2007 Y SU ANTECESOR		
Edad	Esquema de Vacunación previo	Esquema de Vacunación 2007
Nacimiento	BCG	BCG / Hepatitis B
2 meses	DPT/ HB/ Hib + VOP	DPaT / VIP/ Hib + Hepatitis B Vacuna Neumocócica Conjugada Heptavalente Vacuna contra Rotavirus
4 meses	DPT/ HB/ Hib + VOP	DPaT / VIP/ Hib Vacuna neumocócica conjugada heptavalente Vacuna contra Rotavirus
6 meses	DPT/ HB/ Hib + VOP	DPaT / VIP/ Hib + Hepatitis B
12 meses	Sarampión Parotiditis Rubéola	Sarampión Parotiditis Rubéola Vacuna Neumocócica conjugada Heptavalente
18 meses		DPaT / VIP/ Hib
24 meses	DPT	
4 años	DPT	DPT

En Campaña Nacional de Vacunación	VOP	
6 a 23 meses	Vacuna contra la Influenza	
6 a 35 meses		Vacuna contra la Influenza

A pesar de las recomendaciones actuales de la AAP los médicos de primer contacto se muestran resistentes a la inmunización del prematuro, por lo que esta indicación no se lleva a cabo incluso en los países desarrollados. Esto sucede en parte por la percepción de los médicos de que sea una práctica eficaz y segura así como por el miedo y la ansiedad de los padres que influye en la decisión del médico por lo que se establecen criterios arbitrarios para el inicio de la vacunación en función de un determinado peso, edad gestacional corregida ó cronológica.^{24,25}

Como consecuencia, varios reportes indican la presencia de retrasos significativos de la inmunización del prematuro.

Magoon refiere que los prematuros reciben su primera dosis de DPT en promedio a los 4 a 6 meses de edad.²⁶

Langkamp en el 2001 reporta el estatus de vacunación de 4230 niños donde se evidencia que esta población tiene mayor riesgo de retraso su inmunización durante el primer año y que este retraso persiste hasta los 36 meses.²⁷

El problema del retraso de la vacunación se ve acrecentada por las infecciones agudas y rehospitalizaciones que son más frecuentes en esta población de riesgo.

OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL:

Describir el estatus de vacunación de los infantes prematuros menores de 1500 g. atendidos en la consulta de Seguimiento Pediátrico del INPer.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir el estatus de inmunización de cada uno de los inmunógenos que reciben los infantes prematuros en relación con la recomendación nacional vigente.
2. Conocer el momento en que se aplica la primera vacunación en el infante de alto riesgo.
3. Describir la magnitud del retraso de la aplicación de las vacunas en los prematuros
4. Conocer las causas ó motivos que originan retraso en la administración de la vacuna.
5. Determinar la frecuencia con la cual los infantes son vacunados en el sector público y/o privado

JUSTIFICACION

En la población mexicana no se cuenta con estudios que evalúen el estatus de inmunizaciones de los prematuros, identificado como un grupo de mayor vulnerabilidad. El presente estudio es una aproximación a la problemática de nuestro país, nos permite conocer la magnitud con que se presenta el retraso de las inmunizaciones en este grupo de riesgo e identificar las principales causas.

Es importante reubicar al infante prematuro y de bajo peso como una población prioritaria de atención y establecer medidas que prevengan el retraso injustificado de los Inmunógenos.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA

El esquema de vacunación recomendado para la población de infantes prematuros con peso menor a 1500gr al nacimiento se cumple completa y oportunamente.

HIPOTESIS ALTERNA

El esquema de vacunación recomendado para la población de infantes prematuros con peso menor a 1500gr al nacimiento se cumple de manera incompleta y tardía.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO. Estudio de cohorte retrospectiva transversal

POBLACIÓN DE ESTUDIO. Todos los infantes que acuden a la consulta diaria de seguimiento pediátrico durante el periodo de junio de 2008 a junio del 2009 que cumplan con los criterios de inclusión .

UNIVERSO. Todos los infantes que acudan a la consulta diaria de seguimiento pediátrico durante el período de estudio.

UNIDAD DE OBSERVACIÓN. Infantes egresados del INPer que acuden a la consulta de seguimiento.

UNIDAD DE ANÁLISIS. Cartilla Nacional de Vacunación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Todos los infantes que acuden a la consulta diaria de seguimiento pediátrico con los siguientes criterios:

1. Peso al nacimiento Menor de 1500 g independientemente de su edad gestacional y de sus diagnósticos.
2. Que al momento de la consulta pediátrica exhiban su Cartilla Nacional de Vacunación.
3. Que acudan acompañados de su madre y que respondan en forma completa la encuesta.
4. Que cuenten con edad cronológica mínima de 12 meses y cuya fecha de nacimiento fuese a partir del 2004..
5. Se incluirán los infantes independientemente si las vacunas se aplicaron en sector Público o en el sector Privado.
6. Se incluyeron infantes independientemente de su lugar de residencia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Peso al nacimiento mayor de 1500 gramos
2. Que al momento de la consulta pediátrica NO exhiban su Cartilla Nacional de Vacunación.

3. Que el acompañante del menor no sea su madre o cuidador principal.
4. Malformaciones congénitas mayores

ESTRATEGIA DE TRABAJO CLÍNICO

Durante la Consulta pediátrica se realiza de manera rutinaria la revisión de la cartilla de vacunación en la cual se obtendrán las fechas en que se aplicaron las vacunas correspondientes a la edad del paciente y de presentar algún retraso se interrogara directamente a la madre sobre los motivos por los que no fue aplicada oportunamente la vacuna. Tomando como guía de entrevista la hoja de recolección de datos. Del expediente clínico se obtendrán datos como el peso al nacimiento y el peso al egreso hospitalario. Así como la edad cronológica al egreso.

INSTRUMENTOS Y MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Se diseñó una entrevista semi-estructurada especial para este estudio (Ver Apendice I), la cual se aplicó durante la consulta pediátrica. Las variables se obtuvieron a través de una entrevista directa a la madre y del expediente clínico. La información se capturó en una hoja de cálculo con el programa SPSS 17. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 17.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Es un estudio clasificado como sin riesgo, por ser un estudio de no intervención según el artículo número 17, título segundo, capítulo 1, Ley General de Salud.

DESCRIPCION DE VARIABLES

SOCIODEMOGRÁFICAS:

- Fecha de nacimiento:
- Edad al egreso hospitalario:
- Peso al Nacimiento:
- Peso al Egreso hospitalario.
- Diagnósticos Intrahospitalarios.

INMUNÓGENOS POR REVISAR:

- BCG
- Vacuna contra Poliomiелitis (VOP o VIP)

- DPT células completas o acelular + Hib
- Vacuna contra Hepatitis B
- Vacuna Triple Viral
- Vacuna contra Neumococo
- Vacuna Contra Rotavirus
- Vacuna contra la Influenza

CARACTERÍSTICAS A REVISAR POR CADA INMUNÓGENO:

- Edad cronológica al momento de vacunar (fecha de nacimiento – fecha de vacunación),
- Presencia de retraso o no retraso (de acuerdo a recomendación vigente al momento de vacunar)
- Motivos de NO vacunación oportuna: (*)
- Se aplicó en Sector público o privado
- Reacciones adversas locales y/o sistémicas

(*) CAUSAS QUE INFLUYERON EN EL LA ADMINISTRACIÓN TARDÍA DE LA VACUNA:

- Indicación médica
- Enfermedad aguda.
- Uso de medicamentos (esteroides antibióticos , diuréticos etc.)
- Uso de oxígeno
- Bajo peso
- Reflujo gastroesofágico
- Antecedente de transfusión durante la hospitalización
- Edad gestacional corregida menor a la cronológica.

OTRAS VARIABLES

EVALUACIÓN DEL IMPACTO EN LA SALUD DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA:

- Número de infecciones respiratorias en el primer año
- Número de infecciones gastrointestinales en el primer año
- Número de hospitalizaciones por cualquier causa en el primer año.

TIEMPO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO:

El periodo de captación de los pacientes fue del 1 de junio del 2008 al 1 de junio del 2009.

Se captó en días la edad en que se administró cada una de las dosis para cada inmunógeno de acuerdo lo señala en Esquema Nacional de Vacunación. Se consideró con esquema cumplido cuando a los nacidos en el año 2004 cumplieron con dos dosis de influenza en el primer año de vida. A los nacidos a partir del 2007 los que cumplieron con tres dosis de pentavalente acelular y rotavirus y a los nacidos a partir del 2008 a los que cumplieron con dos dosis de neumococo en el primer año de vida.

Se utilizó estadística descriptiva para definir las variables sociodemográficas de la población y de las características con que se aplicaron los Inmunógenos a los infantes.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 111 infantes con peso al nacimiento menor de 1500gr que cumplieron con los criterios de inclusión, de ellos, 88 son producto de embarazo único y 26 de embarazo múltiple.

El peso promedio al nacimiento fue de 1121 g \pm 265. La edad gestacional promedio fue de 29.6 \pm 2.4 semanas. El periodo de hospitalización promedio fue de 54.6 días \pm 29.8 días; la estancia intrahospitalaria mínima fue de 11 días y la máxima de 184 días. Se egresaron con un peso promedio de 2183 \pm 515 g, con peso mínimo de 1680 y máximo de 4800 g. Cuadro 1

Transcurrieron un promedio de 50.9 \pm 30 días entre egreso y la primera aplicación de algún inmunógeno, con un lapso mínimo de 1 día o hasta 151 días. El 81% de los infantes recibieron todas sus vacunas en el sector público, mientras que el 19% recibió alguna vacuna por su pediatra particular (principalmente las vacunas contra el rotavirus y neumococo).

El esquema de vacunación fue analizado de acuerdo al recomendado por la Norma Oficial Mexicana de Vacunación vigente al año de nacimiento de cada infante.

Cobertura de acuerdo al esquema vigente a la fecha de nacimiento.

Del total de los infantes incluidos en el estudio, en solo 20 se exigía en el esquema Nacional de vacunación la inmunización contra neumococo (únicamente los nacidos en el 2008), y de estos solo cumplieron el esquema 15 infantes (75%). A partir del 2007 se introduce la vacunación con pentavalente acelular DPaT+ Hib+ IPV la cual se aplica a solo 47 infantes estudiados, ya que el resto permaneció recibiendo el esquema antiguo con pentavalente de células completas (DPwT+ Hib+ HB). De éstos solo 36/47 infantes (77%) recibieron sus 3 dosis antes del año de edad. En este mismo año se inicia la vacunación ant-rotavirus la cual se exigía a 47 infantes pero solo 28 (60%) completan el esquema de dos dosis antes del año. Los 111 infantes debieron haber recibido la vacuna contra la influenza sin embargo solo 43 (40%), cumplieron el esquema de dos dosis en el primer año de vida. Cuadro 2

Tuberculosis

La vacuna BCG se aplicó en 108 de los infantes incluidos en el estudio, y 3 no recibieron la vacuna durante el primer año de vida es decir una cobertura del 97% de la población estudiada. La edad promedio de aplicación fue a los 119 \pm 65 días con una edad mínima de 27 y máxima de 387. El bajo peso y la prematurez fue el motivo por el cual se pospuso o rechazó la administración del inmunógeno en cerca del 50%. El antecedente de haber sido transfundido representó un 10% de los motivos de rechazo a la aplicación de la vacuna BCG y 7% de las madres reportó que no se aplicó la vacuna por desabasto. Cuadro 4.

Difteria, Tosferina, Tétanos y Haemofilus Influenzae (DPaT ó DPwT+ Hib).

El total de infantes incluidos (111) fue vacunado con alguna de las 2 versiones de la vacuna pentavalente (acelular o de células completas). La primera dosis se aplicó a la edad promedio de 114 \pm 41.7 días, con una edad mínima de 61 y máxima de 232 al momento de la aplicación. La segunda dosis se aplicó a los 185 \pm 55 días \pm 55, y la tercera dosis llegó aplicarse al promedio de 267 \pm 75 días, con un rango de aplicación entre los 160 días y 589 días de vida. Cuadro 3

El motivo principal por el cual se pospuso o se rechazó la administración del inmunógeno fue el bajo peso y la prematurez en cerca del 30% de los casos. 19 infantes fueron rechazados por presentar datos de enfermedad aguda o estar hospitalizados. Haber sido transfundido impidió la vacunación de 14 infantes (13 %), y 8 % de los infantes no fueron vacunados por no contar con inmunógeno disponible en ese momento. Sobresale que un motivo para no vacunar fue el padecer de reflujo gastroesofágico, motivo que aunque fue el menos frecuente (2%) evitó que 2 infantes fuesen vacunados. Cuadro 5

Neumococo

La primera dosis de vacuna contra neumococo se aplicó a 58 infantes del grupo estudiado, a la edad promedio de 169 \pm 91 días, con rango comprendido entre los 3 meses y el año de edad. Cuarenta y nueve infantes recibieron la segunda dosis, la cual se aplicó alrededor de los 316 días \pm 198 de vida con una edad mínima de 124 días y edad máxima de 984. Sólo 22 infantes completaron el esquema de 3 dosis anti-neumococo, siendo vacunados en la edad promedio de 375 \pm 135 días, con rango entre 214 días y 579 días. Cuadro 3

Solo 38 pacientes reportaron algún motivo por el cual no se aplicó la vacuna. En un 71% el motivo fue no encontrar la vacuna disponible en el centro de

vacunación. Es importante resaltar que sólo 20 infantes se les exigía oficialmente esta vacuna porque nacieron en el 2008. Cuadro 6

Rotavirus

De los 111 infantes incluidos a 47 se les exigió la inmunización contra Rotavirus, La primera dosis se aplicó a edad promedio de 4 meses \pm 50 días con una edad mínima de 61 días y máxima de 265 días. Solo 31 infantes completaron las 2 dosis recomendadas, y ésta se aplicó a los 170 días \pm 34 de vida. Cuadro 3

En 55% de los casos la vacuna no fue aplicada por no estar disponible en el centro de vacunación. A cinco infantes se les negó la vacunación por ser mayores a la edad recomendada para vacunarse. Referir reflujo gastroesofágico fue contraindicación para la vacunación de 4 infantes (8%). Estar hospitalizado o presentar datos de enfermedad aguda contraindicaron la vacunación de 2 infantes. Y solo a 1 infante se le negó la vacunación por bajo peso o prematurez. Cuadro 7

Influenza

Los 111 infantes incluidos en el estudio deberían estar vacunados contra la influenza sin embargo solo se cumplió el esquema en 45 infantes, debido al desabasto en el centro de vacunación. La primera dosis se aplicó en promedio a los 272 días de vida \pm , con un rango de aplicación que osciló entre los 113 días y el año de edad. Cuadro 3

Sarampión – Rubeóla – Paperas

La vacunación con la triple viral (sarampión, rubéola y paperas) se administró en promedio a la edad de 409 \pm 121 días de vida, siendo aplicada a la edad más temprana de 155 días de vida y la edad más tardía reportada a los 852 días. Cuadro 3

Hepatitis B

De 111 niños analizados 89 (80.2%) recibieron tres dosis de Hepatitis en forma aislada o combinada. Veintidós (19.8%) no cumplieron con el esquema de tres dosis en el primer año de vida. A 14 infantes se les aplicó 2 dosis de hepatitis B

en forma aislada y 2 recibieron solo una dosis. Seis infantes no recibieron ninguna dosis de inmunógeno. Cuadro 8

La primera dosis se aplicó a la edad promedio de 105 ± 60 días, con una edad mínima de 61 y máxima de 369. La segunda dosis se administró en promedio a los 103 ± 68.7 días de vida, con edad mínima de 95 y máxima de 500 días. La tercera dosis se aplicó en promedio a los 273 ± 81 días de vida con una edad mínima de 123 y máxima de 592 días. Cuadro 3

El desabasto fue el motivo por el cual se pospuso la vacunación en 69% de los casos, seguido del antecedente de haber sido transfundido que impidió la vacunación en 4 infantes y finalmente a un infante no se le vacunó por tener edad mayor a la que se debe vacunar. Cuadro 9

Morbilidad durante el primer año de vida

Del total de 111 infantes incluidos, 59 de ellos presentaron de 1-4 episodios de Infección de vías aéreas superiores durante el primer año de vida, y sólo 15 (13%) presentaron más de 5 cuadros respiratorios. Cuadro 10

Se reporta 1 caso de hospitalización por infección respiratoria complicada (Bronconeumonía).

En cuanto al síndrome diarreico 74 infantes no presentaron ningún cuadro durante el primer año de vida, y 37 presentaron al menos un episodio de diarrea. Cuadro 11

Hubo 2 infantes hospitalizados con Diagnóstico de Rotavirus.

Entre las complicaciones Neurológicas, se refiere que uno de los infantes fue hospitalizado por Meningitis Aseptica y otro por convulsiones febriles.

DISCUSION

De acuerdo a los resultados del presente estudio, la vacuna BCG alcanzó una cobertura del 97%. El promedio de los infantes nacidos con peso menor a 1500 g recibe la vacuna a la edad de 4 meses de vida. Negrete-Esqueda demostró en un estudio de 84 prematuros vacunados con BCG que la respuesta inmunológica si bien podía ser disminuida, es suficiente para desarrollar protección contra enfermedad invasiva por tuberculosis en la mayoría de los casos, demostrando que, a pesar de la inmadurez o el bajo peso al nacer, la eficacia de la vacuna es adecuada.²⁸ En nuestro estudio encontramos que los infantes menores de 1500 g al nacer, se egresan en su mayoría con peso promedio de 2000 g por lo que es factible vacunar a los infantes al momento del egreso. El bajo peso y la prematuridad no son motivos justificados para retrasar aun más la aplicación de la vacuna en países en desarrollo, en el presente estudio fue el motivo más frecuente de retrasar este inmunógeno.

Los hallazgos muestran que la aplicación de pentavalente ya sea en su presentación acelular o de células completas demuestra que en promedio reciben su esquema básico a los 4, 6 y 9 meses de vida y es congruente con los resultados de Langkman y Magoon que refieren que en la población de prematuros el retraso en la inmunización se extiende hasta los 3 años de vida.^{26,27}

Lo anterior contrasta con los reportado por Davis quien analiza el estatus de vacunación de 11,580 infantes de bajo peso al nacimiento donde observa que si bien los prematuros tienden a presentar mayor retraso en recibir las vacunas recomendadas, este no es significativo respecto a los nacidos a término.²⁹

De acuerdo a la recomendación actual de la Academia Americana de Pediatría se cuenta con evidencia suficiente para iniciar la vacunación a la edad cronológica, y la recomendación vigente es con pentavalente acelular.^{30,31} Numerosos estudios ya establecen que la respuesta inmunológica en infantes de bajo peso es eficaz y segura.^{4,8-12,14} En el presente estudio 38 infantes (34%) recibieron la vacuna acelular de acuerdo a la recomendación emitida en el 2007, sin embargo a esta fecha todavía 11 infantes (23.%) no cumplen con las tres dosis recomendadas antes de cumplir un año de edad.

De las razones documentadas para no aplicar o posponer aún más la administración de DPaT-Hib-IPV ó DPwT-Hib-HB, se encontró nuevamente al

bajo peso y/o prematuridad. Lo cual no cumple con lo establecido en la literatura donde se establece que la vacunación debe ser a la edad cronológica independientemente del peso y la edad gestacional al nacer.^{30,31} De acuerdo a los resultados del presente estudio los infantes tienen un peso apropiado y están aptos para vacunarse previo al egreso hospitalario, como lo establece la recomendación más reciente de la academia americana de pediatría, en que los infantes deben inmunizarse incluso hospitalizados para evitar el retraso y ofrecer el monitoreo adecuado especialmente a los de muy bajo peso.

Esta recomendación es una práctica que aún no se lleva a cabo en esta institución. Se ha descrito por diversos estudios la presencia de eventos cardiorrespiratorios secundarios a la inmunización de estos infantes, por lo que se sugiere la cuidadosa monitorización posterior al procedimiento.¹⁵⁻²¹ En el presente estudio se evidencia que los infantes son aptos para vacunarse al momento del alta cuando son clínicamente estables y con bajo riesgo de apneas, pero se demuestra que transcurren en promedio 50 días en que reciben su primera vacuna, lo cual se traduce en un periodo innecesariamente prolongado de retardo para la aplicación del inmunógeno.

De las causas referidas para atrasar o prolongar aún más la vacunación se encontró el bajo peso y prematuridad, antecedente de transfusión y reflujo gastroesofágico, las cuales no son justificadas ni están incluidas en las contraindicaciones por la ACIP.^{32,33}

Del mismo modo el desabasto de Inmunógenos en las instituciones de salud es un problema que repercute fuertemente en el estatus de vacunación ya que genera un retraso progresivo del esquema básico y no cumple con el mínimo requerido para desarrollar protección.

La tasa de contagio por Hepatitis B ha incrementado notablemente en los últimos 20 años. Son varios los factores que han favorecido un aumento en la seropositividad en la población mexicana: globalización, migración, cambio en las conductas sexuales.^{1,34-35}

La transmisión vertical en el periodo perinatal cobra gran importancia debido al alto porcentaje de contagio. Sin embargo es 100% prevenible por vacunación.^{1,34-35} En el presente estudio no se cumple con la recomendación de la Academia Americana de Pediatría y de la OMS con respecto a la aplicación de la primera

dosis contra la Hepatitis B al nacer ni ante un status serológico materno desconocido, como lo es en la población de los infantes estudiados.

De acuerdo a nuestros hallazgos, solo 72/111 (65%) infantes incluidos están protegidos contra la Hepatitis B por la presentación combinada de pentavalente de células completas, lo que habla de una mejor cobertura con esta presentación ya que los 38 infantes que recibieron el esquema de pentavalente acelular y por lo tanto estaba indicada la forma aislada de la vacuna anti Hepatitis B, solo 16 (42%) completaron las 3 dosis recomendadas contra la hepatitis B. Cabe señalar que de 38 infantes vacunados con esquema de pentavalente acelular 22 (58%) no completaron el esquema de Hepatitis B principalmente por desabasto.

De 111 niños a 88 se les completó la tercera dosis de hepatitis B ya sea en forma aislada o combinada es decir el 79% de los infantes estudiados está protegido contra la hepatitis.

En el presente estudio se demuestra que los pacientes que se vacunaron con el esquema de DPwT de células completas, que contenía la vacuna de hepatitis B, ofreció 100% de cobertura mientras que con el esquema nuevo de DPT acelular donde ya se tenía que aplicar Anti-hepatitis en su forma aislada, solo el 40% completó 3 dosis. La causa principal para la no aplicación de la segunda, o tercera dosis de este inmunógeno es este esquema reciente fue el desabasto, siendo una responsabilidad que corresponde al sector salud dar cumplimiento con el biológico.

A partir del 2007 se incorporan al esquema nacional de vacunación las inmunizaciones contra Rotavirus y Neumococo.²² La Academia Americana de Pediatría establece 3 dosis de vacuna conjugada hepatavalente para disminuir el riesgo de enfermedad invasiva por Neumococo y eliminar el estado portador.³¹ Sin embargo en el esquema nacional actual se contemplan sólo con dos dosis, 25% de los infantes no cumplieron el esquema mínimo.²² Con respecto a la causa principal para el cumplimiento del esquema fue nuevamente el desabasto del biológico.

Con respecto a la vacunación contra rotavirus, sólo el 60% tiene una adecuada cobertura y el resto no cumple con el esquema debido al desabasto del biológico.

Otra causas interesante y no justificada para la no aplicación del biológico fue el padecer reflujo gastroesofágico, las cuales deben ser eliminadas de la práctica diaria.

Tomando en cuenta que el 81% de nuestra población estudiada depende exclusivamente del sector público para recibir las vacunas, surge la importancia de la disponibilidad en las instituciones de salud de todos los Inmunógenos establecidos en la Cartilla Nacional de Vacunación y el conocimiento completo y actualizado de las contraindicaciones para la administración de Inmunógenos basado en la evidencia clínica.³²⁻³³

La influenza es una enfermedad cuya epidemiología ha cambiado en los últimos años.¹ En México la vacunación se realiza en temporada de riesgo a todos los menores de 3 años y mayores de 60 años, además del esquema de 2 dosis para los menores de 1 año.²² La Academia Americana de Pediatría emite además la recomendación de vacunar contra la influenza a los familiares o contactos domiciliarios de los infantes de riesgo.³⁰ Sin embargo ésta recomendación aún no se establece en México. La cobertura contra la influenza en los infantes estudiados es la más baja reportada comparando con el resto de inmunógenos. A pesar que es la vacuna que se incluye en el esquema nacional desde el 2004²², solo el 38.7% de los infantes nacidos con peso menor a 1500 g recibieron dos dosis contra la influenza en el primer año de vida y la causa principal fue debido al desabasto del biológico

CONCLUSIONES

La población de recién nacidos prematuros y de muy bajo peso son un grupo vulnerable a contraer enfermedades prevenibles por vacunación y deben convertirse en un grupo prioritario para garantizarles los Inmunógenos con mayor impacto en su estado de salud

El grupo de prematuros de riesgo mostró un retraso en la administración de todos los Inmunógenos que se aplican en el primer año de vida en relación a la recomendación del esquema nacional de vacunación.

La población de prematuros estudiados cumplió con el requisito de edad gestacional y peso adecuados para recibir su primera vacunación oportuna.

El bajo peso y el antecedente de prematurez fueron la causa principal que provocó el retrasar aún más la administración de la primera vacuna.

La edad gestacional o el peso menor de 2 kg no son contraindicaciones para ninguna vacuna. Siempre se debe valorar el beneficio ofrecido con la vacunación sobre el riesgo de aplicar el inmunógeno.

Hay desconocimiento por parte del personal médico y paramédico de las indicaciones y de las contraindicaciones de los inmunógenos recomendados para la población de prematuros.

Queda mucho por hacer con respecto a la práctica diaria en cuanto a la aplicación de vacunas en nuestro país, tanto a nivel intrahospitalario como extrahospitalario. Se debe garantizar por parte de las autoridades de la salud la disponibilidad de los inmunógenos establecidos en el esquema nacional de vacunación.

CUADROS

Cuadro 1. Características generales del grupo de estudio.

	Promedio	DE	Rango	
			Minimo	Máximo
Peso al Nacer (g)	1121	± 265.9	530	1499
Edad Gestacional (semanas)	29.6	± 2.4	29	35.
Días de Estancia Intrahospitalaria	54.6	± 29.8	11	184
Peso al egreso(g)	2183	± 30.3	1680	4800
Lapso egreso-1 ^a vacunacion (d)	50.9	± 30.3	1	151

Cuadro 2. Cumplimiento del Esquema de Vacunación vigente de acuerdo al año de nacimiento.

	Influenza (2004)	Rotavirus (2007)	Dpt Acelular + HiB (2007)	Neumococo (2008)
No cumplió el esquema	67 (60%)	19 (40%)	11 (23%)	5 (25%)
Sí cumplió e l esquema	43 (40%)	28 (60%)	36 (77%)	15 (75%)
Total	111	47	47	20

Cuadro 3. Edad en días de aplicación de los Inmunógenos del esquema Básico de Vacunación durante el primer año de vida.

Inmunógeno	1ª Dosis		2ª. Dosis		3ª. Dosis	
	Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE
BCG n=108	119	± 65.5				
	27-386					
DPaT ó DPwT + Hib+ n=111	114	± 41.7	185	± 55	267	± 75
	61-232		109-419		160-589	
Neumococo	n=58		n=49		n=22	
	169	± 91	316	± 198	375	± 135
	62-390		124-984		214-579	
Rotavirus	122	± 50	170	± 34		
	n=40		n=31			
	61-265		122-244			
Hepatitis B	128	± 60	196	± 68	273	± 81
	61-396		95-500		123-592	
Influenza n=45	272	± 66				
	113-376					
SRP n=101	409	± 121				
	155-852					

Cuadro 4. Motivos por la que se rechazó la aplicación de la vacuna contra la Tuberculosis.

<i>Motivo</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
Bajo peso o prematurez	55	49%
Ningún motivo reportado	23	21%
Hospitalización o enfermedad aguda	14	13%
Antecedente de Transfusión	11	10%
Desabasto	8	7%
total	111	100%

Cuadro 5. Motivos por la que se rechazó la aplicación de la vacuna Pentavalente (DPaT ó DPwT + Hib)

<i>Motivo</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
Ningún motivo reportado	35	31%
Bajo peso o prematurez	32	29%
Hospitalización o enfermedad aguda	19	17%
Antecedente de Transfusión	14	13%
Desabasto	9	8%
Reflujo Gastroesofágico	2	2%
total	111	100%

Cuadro 6. Motivos por la que se rechazó la aplicación de la vacuna contra el Neumococo.

<i>Motivo</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
Desabasto	27	71%
Edad mayor a la que se debe vacunar	8	21%
Bajo peso o prematurez	2	5%
Hospitalización o enfermedad aguda	1	3%
total	38	100%

Cuadro 7. Motivos por los que no se aplicó la vacuna contra Rotavirus.

<i>Motivo</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
Desabasto	26	55%
Ningún motivo reportado	10	21%
Ser mayor a la edad recomendada	5	10%
Reflujo Gastroesofágico	4	8%
Hospitalización o enfermedad aguda	2	4%
Bajo peso o prematurez	1	2%
total	47	100%

Cuadro 8. Hepatitis B.

<i>Número de Dosis- tipo de Vacuna</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
Ninguna dosis en su forma aislada	6	6%
1 dosis en su forma aislada	2	2%
2 dosis en su forma aislada	14	13%
3 dosis en su forma aislada	16	14%
3 dosis en su forma combinada con DPTw + Hib	72	65%
total	111	100%

Cuadro 9. Motivos por los que no se aplicó la vacuna contra la Hepatitis B.

<i>Motivo</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
Desabasto	26	69%
Ningún motivo reportado	7	18%
Antecedente de Transfusión	4	10%
Ser mayor a la edad recomendada	1	3%
total	38	100%

Cuadro 10. Infección de vías aéreas superiores.

<i>Número de episodios</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
0	37	33%
1-4	59	54%
Más de 5	15	13%
total	38	100%

Cuadro 11. Síndrome Diarreico

<i>Número de episodios</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
0	74	67%
1 o más	37	33%
total	38	100%

APENDICE I

Seguimiento Pediátrico **INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**
EVALUACION DEL ESQUEMA DE VACUNACION DE NIÑOS PREMATUROS

1. Número de infecciones respiratorias agudas en el primer año: _____
2. Número de infecciones gastrointestinales en el primer año de vida: _____
3. Numero de hospitalizaciones por cualquier causa en el primer año de vida: _____

APELLIDOS CARNET	FECHA DE NAC:
REGISTRO CARNET:	FECHA DE EGRESO:
NOMBRE DE LA MADRE:	PESO AL NAC:
TELEFONOS	PESO AL EGRESO:
GRUPO DE ESTUDIO:	FUM / CAPURRO o Ballard:
DIAGNOSTICOS:	

BCG	Fecha de aplicación	Edad cronológica al vacunar	Retraso SI-NO	MOTIVO DE RETRASO:	Público o Privado	Reacciones adversas locales o sistémicas	
Pentavalente acelular (DPT a)+ Polio VPI + Hib							
Hepatitis B							
Pentavalente DPwT + Hib +HB							
Sabin							
Neumococo							
Rotavirus							
Influenza							
Sarampión, rubéola y paperas							
DPT refuerzos							
OTRAS VACUNAS APLICADAS:							

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 2006;55: RR-15
2. Ortiz FJ, González N, Vera HD, Luévanos A. Resultados del Consenso Mexicano sobre inmunizaciones en el recién nacido pretérmino. Revista Vacunación Hoy 2008; 15: 130-138.
3. J. Gaudelus, Vaccination du prématuré. Archives de Pédiatrie, 2007;14:1,S24-S30
4. D'Angio CT, Active Immunization of premature and low birth weight infants. Pediatric Drugs 2007;9:17-32.
5. Potin S M, Valencia B M. Vacunación del niño prematuro: Un tema a veces olvidado. Rev Chil Infect 2005; 22 (4): 339-344
6. Schelonka RL, Infante AL Neonatal Immunology Semin Perinatol 1998;22:2-14
7. Saiman L. Risk factors for hospital acquired infection in the neonatal intensive care units. Semin Perinatol 2002;26:315-21
8. Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants Arch Dis Child 2006;91:929-935
9. AAP. Immunization in special circumstances: preterm infants, 1994 Red Book 23rd ed. ELK Grove Village 51-2
10. Khalak R, Pichichero ME, D'Angio CT. Three-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. Pediatrics 1998; 101: 597-560
11. Schloesser R L, Fisher 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):e60.
12. Kirmani KT, Lofhus G, Pichichero ME, Voloshen T, D'Angio CT. Seven year follow up vaccine response in extremely premature infants. Pediatrics 2002;109:498-504.
13. D'Angio C, Maniscalco WM, Pichichero M, Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, Haemophilus influenza b and polio immunization; Pediatrics 1995;96:18-22
14. Omecaña F, García SJ, García CP, Boceta R, Romero A, López G, Dal-Ré R. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitisB virus-inactivated Polio and

- Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 2005;116:1292-1298
15. Botham SJ, Isaacs D. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infant following triple antigen immunization. *J Paediatr Child Health* 1994;30:533-535
 16. Botham SL, Isaacs D, Henderson-Smart DJ. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following DPTw and Hib immunization: a prospective study. *J Paediatr Child Health* 1997;33:418-421
 17. Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe K, Riccardo E, Pfister R. Recurrence of Cardiorespiratory Events following Repeat DTap-Based Combined Immunization in Very Low Birth Weight Premature Infants. *The Journal of Pediatrics* 2008;153:429-31
 18. Sánchez P, Lupton AR, Fisher L, Summer J, Risser R, Perlman J. Apnea after immunization of preterm infants *J pediatr* 1997;139:746-751
 19. Pourcyrous M, Korones SB, Crouse D, Bada HS. Interleukin-6, C reactive protein and abnormal cardiorespiratory responses to immunization in preterm infants *Pediatrics* 1998;101:E3
 20. Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, Martin BC, Siegrist CA. Safety of DtaP-based combined immunization in very low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J pediatr* 2004;145:58-66
 21. Carbone T, McEntire B, Kissin D, Kelly D, Steinchneide A, Violaris K, Karamchadani N. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics* 2008;121:e1085-e1090
 22. Modificación a la NOM-036-SSA2-2002. Prevención y control de enfermedades y aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano.
 23. Secretaría de Salud, Consejo Nacional de Vacunación. Manual de Vacunación 2008- 2009.
 24. Langkamp DL, Langhough R. Primary care physician's knowledge about diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in preterm infants. *Pediatrics* 1992;89:52-55
 25. Langkamp DL, Langhough R. What do parents of preterm infants know about diphtheria, tetanus and pertussis immunizations? *Am J Perinatol* 1993;10:187-189
 26. Magoon MW, Belardo LJ, Caldito G. Delays in immunizations of high risk infants during the first two years of life: special care of the high risk infant

should not mean special immunization schedules. J Perinatol 1995;15:222-22

27. Langkamp DL, Hoshaw- Woodard S, Boye Me, Lemeshow S, Delays in receipt of immunizations in low Birth weight children. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155:167-172
28. Negrete-Esqueda L, Vargas-Origel A. Response to Bacillus Calmette-Guerín vaccine in full term and preterm infant. Am J Perinatology 2007;151:183-9.
29. Davis RL, Rubanowice D, Shinefield H, Lewis N, Gu D, Black S, DeStefano F, Gargiullo P, Mullooly J, Thompson R, Chen R. Immunization Levels Among Premature and Low Birth Weight Infants and Risk Factors for Delayed up-to-date Immunization Status. JAMA 1999; 288:547-553.
30. AAP. Section 1. Active and passive immunization, Immunization in special circumstances, Preterm and low birth weight infants. Red Book.; 2009: 68-70.
31. American Academy of Pediatrics. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization Schedule 0-6 years. Red Book; 2009.
32. Centres for Disease Control and Prevention. General Recommendation on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices Pediatrics 2007;119:207-8.
33. American Academy of Pediatrics, Appendix VI. Guide to contraindications and precautions to immunizations. Red Book.; 2009: 847-853
34. Saari N T and Committee on Infectious Diseases Immunization of Preterm and Low Birth Weight Infants Pediatrics 2003;112:193-198
35. Gad A, Shah S. Special Immunization considerations of the preterm Infant. J Pediatr Health Care. (2007) 21, 385-391.