

Vacunaciones en niños prematuros. Muchas preguntas, pocas respuestas

F. Omeñaca Terés

Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil La Paz. Universidad Autónoma. Madrid. España.

Hoy en día los niños prematuros deben vacunarse a los 2 meses del nacimiento, independientemente del peso y edad gestacional, y deben de seguir el calendario como los niños a término. En un próximo futuro es muy probable que el esquema de vacunación cambie al menos para algunos grupos de prematuros. Salvo circunstancias clínicas muy especiales, la administración de las vacunas no debe retrasarse ni en el hospital ni en asistencia primaria, debiéndose continuar con las mismas vacunas con los que se iniciaron. Cuanto más pequeño es el niño más grave puede resultar la tos ferina o la infección invasiva por el *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*. Hasta que en España no se universalice el uso de la vacuna de poliomielitis inactivada (VPI) (cosa que ocurrirá pronto pese a la estulticia de algunos), en los niños ingresados en el hospital debe sustituir a la vacuna oral de virus vivos atenuados (VPO). A la luz de los datos revisados y por las complicaciones descritas no debe administrarse la vacuna *pertussis* de célula completa en los niños prematuros. En general, estos niños responden a las diferentes inmunizaciones con una baja reactividad y con títulos frente a los diferentes antígenos más bajos que los niños a término, aunque las tasas de seroprotección superan el 90%. Los grandes prematuros (extremadamente prematuros) responden de forma adecuada, influidos por sus condiciones clínicas particulares. En la respuesta a la formación de anticuerpos frente a la vacuna de la hepatitis B probablemente infuye más la edad posnatal que el peso. Aunque resulta un hecho controvertido, la peor respuesta parece obtenerse frente a *Haemophilus*, actuando como posible factor negativo el uso posnatal de corticoides. En algunos estudios se ha observado una baja respuesta frente al serotipo 3 del virus de la poliomielitis. Son excepcionales los ensayos clínicos con vacunas combinadas en prematuros, quienes por sus especiales características deberían ser uno de los primeros grupos en beneficiarse de ellas. Debe estimularse la investigación clínica en estos niños, los estudios son escasos, la metodología diversa, los resultados en ocasiones contradictorios y el número de niños bajo. Las preguntas son muchas y las respuestas muy pocas.

Palabras clave:

Prematuros. Prematuridad extrema. Bajo peso. Vacunas. Inmunizaciones.

En los últimos 10 años hemos asistido a una auténtica revolución en el mundo de los niños prematuros. El uso generalizado de los corticoides prenatales y el surfactante, así como los grandes avances conseguidos en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) han llevado a situar al límite de la prematuridad o de la viabilidad en la 23-24 semana de gestación y en los 500 g de peso. Hoy en día los esfuerzos se centran en los niños menores de 1.000 g y 28 semanas de edad gestacional, en ellos se pueden aceptar como razonables tasas de supervivencia próximas al 80% y unas secuelas que no deberían superar el 20%. Por otro lado, las tasas de prematuridad siguen aumentando, no solamente por el incremento en determinados hábitos maternos, sino también por los embarazos múltiples conseguidos con las modernas técnicas de reproducción asistida.

Todo ello ha llevado a que nuestras unidades neonatales estén pobladas por niños cada vez más inmaduros, más pequeños, con un comportamiento normal o fisiológico del que apenas conocemos algo, con unas respuestas orgánicas que desconocemos y en donde la mayoría de las medidas terapéuticas y preventivas no están basadas en la evidencia sino muchas veces en el más puro empirismo.

El *prematuro grande*, aquel que nace después de la 32 semana apenas tiene motivo de preocupación, se comporta a todos los efectos casi como un niño a término, el que forma parte de nuestro interés es el *gran prematuro*, aquel que nace antes de la semana 32 y en particular antes de la 28. El hecho de que un prematuro cumpla los 2 meses de edad ingresado en la unidad neonatal se ha convertido en algo común y habitual, y esto ha traído consigo toda una serie de consideraciones entre

Correspondencia: Dr. T. Omeñaca Terés.
Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil La Paz.
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.

Correo electrónico: fomenaca@hulp.insalud.es

las que se encuentra el comienzo de su programa de inmunizaciones, igual que cualquier otro lactante. Fue precisamente este hecho el que nos movió a profundizar en el tema y buscar algunas soluciones.

¿Es correcto el calendario vacunal establecido para los niños prematuros? ¿Debe usarse exclusivamente la edad cronológica como criterio de inicio en todas las situaciones? ¿Podemos asumir que tienen un similar comportamiento inmunológico los niños de 24, 28, 32, 36 semanas? ¿Qué ocurre en los niños con crecimiento intrauterino retardado? ¿Es correcto emplear el criterio de peso a la hora de analizar resultados, o es mejor la edad gestacional? ¿Cómo pueden influir en esta respuesta el uso de medicamentos que pueden modificar la respuesta inmunológica como los corticoides o las transfusiones tan frecuentes en estos niños? ¿Cómo influye en la inmunogenicidad procesos tan comunes en ellos como la enfermedad pulmonar crónica (EPC), la patología neurológica o la sepsis? ¿Debemos usar la misma dosis en un niño de 24 semanas, a los 2 meses de edad, en que su edad concepcional es de 32 semanas que en un niño a término de 40 semanas que tendría a los 2 meses 48 semanas de edad concepcional y con una diferencia de peso que puede ser de 1,5 a 6 kg? ¿Debe hacerse la primovacuna con tres o cuatro dosis?

Y la reactividad ¿es mayor, menor o igual que los lactantes nacidos a término (RNT)? Muchos de ellos a esa edad tienen el diagnóstico de EPC y suelen necesitar oxígeno suplementario y tienen el antecedente de pausas de apnea ¿podemos esperar de la vacunación una respuesta exagerada y peligrosa? Otros se encuentran en una situación de equilibrio inestable, tanto metabólico, digestivo, nutricional, inmunológico, cerebral, respiratorio como acabamos de comentar ¿puede el hecho de administrarles como recomienda el actual calendario, las vacunas DTP/DTPa, HB, Hib, vacuna de poliomielitis inactivada (VPI), meningococo C y más recientemente neumococo modificar la situación y desequilibrar el sistema? Y qué decir del número de inyecciones ¿permanecemos impasibles ante el hecho de poner en esta primera dosis 6 pinchazos en los minúsculos muslos y brazos de un prematuro de alrededor de 1,5 kg? Siempre han existido dudas y temores sobre cómo se desarrollan en realidad los programas de vacunación en estos niños ¿se retrasa el inicio, sólo la primera inmunización, todas? Y a medio y largo plazo ¿cómo se mantienen los niveles de seroprotección y cómo responden a las dosis de recuerdo? Por último, echemos mano de la modernidad ¿qué resultados se obtienen con las vacunas combinadas?

Todos los manuales y libros sobre vacunas copian la opinión de la American Academy of Pediatrics (AAP) recogida en el *Red Book*¹ y que reza *“Los niños prematuros incluidos los de bajo peso deben inmunizarse en la mayoría de los casos de acuerdo con su edad cronológica. En*

los niños menores de 1.500 g, algunos estudios sugieren una respuesta inmune disminuida. Son necesarios datos adicionales para determinar cuál es el mejor esquema de vacunación en estos niños. La dosis de vacuna no debe reducirse [...]”. D’Angio² profundiza un poco más y refiriéndose al primer párrafo señala *“[...] en muchas situaciones hay pocos o ningún dato para apoyar estas recomendaciones”*.

Los primeros trabajos sobre la respuesta inmunológica a la inmunización de los niños prematuros son de hace dos décadas con diversos esquemas vacunales y con la mayoría de los prematuros de los que hemos llamado prematuros grandes (mayores de 32 semanas³⁻⁶). Todos los trabajos posteriores abundan sobre lo mismo incluyendo más niños con edades gestacionales menores, pero sin profundizar demasiado en las diferencias⁷⁻⁹. Así, una de las cohortes de grandes prematuros más célebre es la del grupo de Pichichero y D’Angio. La constituyen 16 niños y como luego veremos más resulta una cifra más para estimar resultados que para sacar conclusiones.

Hoy por hoy el usar la edad cronológica para vacunar a todos los prematuros (opinión de la AAP) no se discute, aunque como se ha señalado las evidencias no resulten tan contundentes como sería de desear.

La alta incidencia de infecciones en el recién nacido y mucho más en el prematuro refleja la inmadurez de su sistema inmunológico. La capacidad de responder a antígenos extraños se adquiere antes del nacimiento. Las células T y B están presentes en el feto desde la semana 14. Los prematuros de 25-27 semanas con infecciones intrauterinas muestran al nacimiento cifras aumentadas de inmunoglobulinas y también de células productoras de ellas. Aunque la función de las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T están disminuidos, los defectos más profundos se observan en el comportamiento de las células B¹⁰.

El recién nacido está en parte protegido por las inmunoglobulinas (Ig) transmitidas de la madre. La IgG atraviesa la placenta de manera creciente durante la gestación, especialmente durante las últimas 12 semanas y se complementa con las células e IgA secretora presente en el calostro y la leche materna. Responde bien a los antígenos proteicos, pero muy mal durante los primeros 2 años a los antígenos de polisacárido, independientes de las células T pero dependientes de las células B. De aquí su facilidad para adquirir infecciones mediadas por polisacáridos como Hib o *Streptococcus pneumoniae*.

Es evidente que la maduración inmunológica al igual que le ocurre al resto de órganos y sistemas del prematuro, se realiza a mayor velocidad en cuanto se encuentra con los estímulos exteriores y más cuando muchos de estos niños sufren episodios diversos de infección. Aceptar como hacen algunos autores que con independencia de la edad gestacional, es decir da igual 24 que 32 sema-

nas, a los 2 meses su capacidad inmunológica es similar, tampoco está basado en datos contrastables¹¹. Todavía parece simplificar mucho más las cosas el señalar que "[...] el grado de madurez inmunológica tímica se logra a la 90.ª semana de gestación [debe ser un error del texto, será 9.ª] y por lo tanto el recién nacido prematuro tendrá una respuesta vacunal suficiente"¹². Cuanto menor edad gestacional más frecuentes y graves son las infecciones ¿será la infección la variable que hace madurar con mayor o menor rapidez al sistema inmunológico y no el tiempo *per se*?

Aunque algunos estudios se han hecho teniendo en cuenta la edad gestacional, otros han tenido en cuenta el peso. Hoy en día con la precisión con que se estima la edad gestacional, parece un parámetro más a tener en cuenta que el peso, puesto que ésta es una variable sometida a numerosas influencias. No conocemos ningún trabajo donde se hayan comparado los prematuros verdaderos con una determinada gestación y los de la misma gestación pero de bajo peso o desnutridos intrauterinos. Se ha señalado que la desnutrición posnatal podría ser un factor de mala respuesta inmunogénica^{13,14}.

La presencia de anticuerpos maternos transmitidos pasivamente pueden interferir en la inmunización de los niños, aunque con diverso grado de significación clínica, así ha quedado demostrado en experimentación animal¹⁵. En los recién nacidos a término es bien conocido que responden bien a la inmunización frente a hepatitis B y bacilo de Calmette-Guérin (BCG), aunque en general se acepta no iniciar la primovacuna hasta los 2 meses para que así en la tercera dosis la cantidad de anticuerpos maternos hayan casi desaparecido. Esto puede tener importancia en el recién nacido pretérmino en el que como hemos comentado tiene unos valores mucho más bajos de IgG, lo que supondría un factor positivo en la respuesta a las inmunizaciones.

La capacidad del recién nacido pretérmino para formar anticuerpos específicos y funcionales hace que las posibilidades de infección sean menores que las que cabría esperar por sus niveles plasmáticos de IgG e IgM¹⁶. En algunos trabajos en los que se ha analizado el empleo de corticoides sistémicos previos al comienzo de las inmunizaciones, sobre todo en el tratamiento de la EPC en el prematuro han mostrado una disminución significativa en la formación de anticuerpos^{13,17}.

Se acepta universalmente que todos los recién nacidos pretérmino reciban la misma dosis sin distinciones e igual que los RNT. Todos los trabajos realizados en los últimos años han tenido en cuenta esta premisa. Es clásico el trabajo de July Bernbaum realizado a principios de los años 1980 comparando 20 y 25 niños prematuros administrando la dosis completa o la mitad. La edad gestacional media fue de 31 semanas y el niño más pequeño de 28. Después de la tercera dosis el 45% de los niños con la mitad

de dosis tenían una respuesta muy baja y necesitaron una cuarta dosis¹⁸.

La vacunación frente a la hepatitis B ha sido una de las más estudiadas en el recién nacido prematuro (RNP). Se han establecido los 2.000 g de peso como el momento óptimo para administrar la primera dosis^{13,19,20}, aunque cuando se compara independientemente del peso al nacer o del peso en el momento de la vacunación el factor determinante es la edad²¹ cronológica y no el peso. Incluso en algunos estudios los no respondedores se dan más en los prematuros de mayor peso y edad gestacional¹⁴.

Algunos autores a tenor de los resultados obtenidos en RNP con la vacuna frente a hepatitis B recomiendan determinar los títulos de anti-HBs entre 12-24 meses para valorar la necesidad de una dosis de recuerdo²². Otros han recomendado cuatro dosis y controlar los niveles de anti-HBs en los menores de 1.000 g especialmente si han padecido alguna infección grave²³.

En general la reactogenicidad del RNP siempre se ha recogido como inferior comparada con el RNT, tanto a nivel local como general. Sin embargo, en los últimos años algunos trabajos llaman la atención sobre la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves precisamente en los de más baja edad gestacional y los niños con pasado neonatal más tormentoso, muchos de ellos ingresados en la UCIN en el momento de la vacunación.

Sánchez et al²⁴ en un trabajo prospectivo con 97 prematuros menores de 37 semanas e ingresados todos ellos en la UCIN observaron tras vacunar con DTPw (*pertussis* de célula completa) y Hib que el 12% presentaban una recurrencia en la apnea y en el 11% tenían al menos el 50% de incremento en el número de apneas y bradicardias, en las 72 h siguientes a la vacunación. Como era de esperar los problemas los presentaron los niños con menor peso (1.191 + 521 a la edad de la primera inmunización), los que habían tenido más graves episodios de apnea previos y los que estaban diagnosticados de enfermedad pulmonar crónica. Reconocen la escasez de datos concernientes a estos recién nacidos prematuros de alto riesgo, señalan la necesidad de monitorizar antes de la inmunización, realizar estudios para encontrar el momento óptimo de la primera vacuna y la necesidad de obtener resultados con una vacuna *pertussis* acelular en estos niños, al igual que se ha hecho con los recién nacidos a término²⁵. El reciente trabajo de Sen resulta de gran interés, aunque es retrospectivo y necesitó 6 años para reclutar a 45 niños vacunados en la UCIN con DTPw y Hib, encuentran una cifra de efectos adversos del 37,8 y en el 20% los consideran mayores. Concluyen que los niños de menor edad conceptual y peso en el momento de la vacunación, sobre todo si ésta se ha producido antes de los 70 días de vida son los factores de mayor riesgo²⁶.

Como vemos, la seguridad en las vacunaciones de los recién nacidos prematuros, sobre todo la primera vacu-

nación que ocurre muchas veces en el hospital, está basada en datos limitados y los riesgos pueden ser importantes²⁷⁻³⁰. En todos estos trabajos se utilizó DTP de célula completa (DTPw). Incluso se puede cuestionar (y con ello a la AAP) cuál sería en estos niños el momento óptimo de esta primera vacuna.

Tradicionalmente se ha venido llamando la atención sobre el retraso en la puesta en marcha de los programas de vacunación en los recién nacidos prematuros^{31,32}. Unas veces por el temor clásico a los efectos secundarios, sobre todo los de la vacuna de la tos ferina y, en otras, por puro "miedo escénico" al prematuro por parte de enfermeras y algunos pediatras. En los grandes prematuros en condiciones clínicas especiales, como se ha comentado, se hace imprescindible una vigilancia especial e incluso es posible que sea conveniente retrasar la primera vacunación, pero en la inmensa mayoría de prematuros estos argumentos no tienen sentido y el retrasar de manera innecesaria las vacunaciones es someter al niño a un riesgo incrementado de padecer enfermedades a las que se muestran particularmente vulnerables y que pueden ser tan graves para ellos como la tos ferina o la infección por *Hib* o *Streptococcus pneumoniae*³³.

Una de las soluciones más esperadas para este problema era estudiar la respuesta de RNP a las vacunas acelulares frente a tos ferina. En el trabajo de Schloesser (50 RNP frente a 50 RNT) la incidencia de reacciones adversas fue similar, al igual que la eficacia aunque la concentración de anticuerpos fue significativamente menor en los RNP³⁴. Incluso han empezado a aparecer algunos trabajos con vacunas combinadas, Faldella en 34 prematuros con una vacuna DTPa-HB, encontró que en los menores de 31 semana (10 niños) los títulos frente a *pertussis* y hepatitis B fueron menores pero el 97% de los niños hicieron una seroconversión³⁵.

Algo parecido ocurre con la vacuna del Hib. La experiencia en niños prematuros es escasa. En general la respuesta tanto en tasas de seroprotección a corto como a largo plazo son menores en los niños prematuros comparados con los término³⁶⁻³⁸, y se ha comprobado un efecto negativo en la repuesta antigénica en los niños que recibieron dexametasona¹⁷.

Cada vez es mayor la preocupación por parte de padres y pediatras sobre el incremento del número de antígenos en las inmunizaciones, con el consiguiente aumento del número de pinchazos³⁹. Si como ocurre en la actualidad en Estados Unidos en donde no se utilizan las vacunas combinadas, el número de pinchazos siguiendo el calendario vacunal del año 2000 sería de 20 en los primeros 2 años. En un niño con peso inferior a 2.000 g y mucho más en el de 1.500 g administrar 6 inyecciones intramusculares (DTPa, HB, Hib, VPI, meningococo C y neumococo) en la misma sesión resulta además de

cruel, técnicamente casi imposible por la escasa masa muscular. Se supone que estamos intentando que no se entremezcle el volumen inyectado en sus diminutos músculos. No cabe duda que en muchas ocasiones, una de ellas es ésta, la sensibilidad se pierde (incluidos los pediatras) y la rutina se establece en el quehacer diario permaneciendo impasibles ante semejante abuso.

Existen pocos estudios analizando la seroprotección a medio y largo plazo en los RNP. Uno de los grupos que más ha trabajado ha sido el de Nueva York (Pichichero y D'Angio) quienes con una cohorte de 16 niños menores de 28 semanas y 1.000 g al nacer, publicaron los resultados de la primovacación en 1995⁴⁰, a los 3-4 años en 1998⁴¹ y a los 7 años en 2002⁴². A los 3-4 años encuentran títulos similares comparándolos con niños a término excepto para PRP (*Haemophilus*) y poliovirus serotipo 3, hecho que ya habían observado en la primovacación. A los 7 años y después de recibir todos la dosis de recuerdo preescolar (4-6 años) con *pertussis* de célula completa y polio oral, los RNP muestran una respuesta inferior en casi todos los antígenos estudiados aunque por encima de los niveles protectores, más notable esta disminución en PRP y en poliovirus 3. Como señalan los propios autores "estas diferencias con los RNT se hacen con el paso de los años más manifiestas, desconociendo las consecuencias que esto puede tener en la salud de los prematuros a más largo plazo y sugiriéndonos una vez más si es realmente correcto el calendario vacunal que aplicamos a los niños prematuros".

Como hemos comprobado y al igual que ocurre en casi todas las parcelas tanto terapéuticas como preventivas del recién nacido y más del prematuro hay muy pocos estudios controlados, el número de niños es bajo, siempre con planteamientos para sugerir, nunca para concluir, esquemas de vacunación y vacunas diferentes, tipo de niños diferentes, etc., en definitiva, poblaciones escasas, sin matizaciones y metodología diversa y en muchas ocasiones poco científica. No puede aceptarse como bueno todo aquello que viene del recién nacido, en este caso del lactante y en los que en muchas ocasiones el uso de tal o cual medicamento o técnica se basa también en datos parciales y en meras sugerencias. Por poner un ejemplo, calcular las dosis de los antibióticos por kilogramo de peso sin tener en cuenta la edad gestacional y la edad posnatal del niño es un error que lo hemos venido manteniendo durante muchos años. No tener en cuenta la especial fisiología; funcionamiento del riñón, hígado, aparato digestivo, valores de proteínas plasmáticas, distribución de agua corporal, sistema inmunitario, etc., tiene que hacer que los errores se acumulen y esto justamente es mucho más grave en los pacientes más vulnerables y estaremos todos de acuerdo en que estos son precisamente los niños prematuros, los grandes prematuros.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. En: Pickering LK, editor. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease, 25.^a ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics 2000;54.
2. D'Angio. Immunization of the premature infant. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:824-5.
3. Smolen P, Bland R, Heiligenstein E, et al. Antibody response to oral polio vaccine in premature infants. *J Pediatr* 1983;103:917-9.
4. Bernbaum JC, Daft A, Anolik R, et al. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis immunizations. *J Pediatr* 1985;107:184-8.
5. Koblin BA, Townsend TR, Muñoz A, et al. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:704-11.
6. Pullan CR, Hull D. Routine immunization of preterm infants. *Arch Dis Child* 1989;64:1438-41.
7. 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 Affairs* 1993;10:49-57.
8. Conway S, James J, Balfour A, et al. Immunization of the preterm baby. *J Infect* 1993;27:143-50.
9. Ramsay ME, Miller E, Ashworth LAE, et al. Adverse events and antibody response to accelerated immunization in term and preterm infants. *Arch Dis Child* 1995;72:230-2.
10. Fischer GW, Martin LC, Ottolini G, et al. Prospects for vaccines during pregnancy and in the newborn period. *Clin perinatol* 1997;24:231-49.
11. Floret D, Salle BL, Claris O. ¿Faut-il vacciner les prématurés? *Arch Pediatr* 1999;6:607-9.
12. Salleras L. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona: Masson, 1998; p. 578.
13. 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).
14. Kim SC, Chung EK, Hodinka RL, et al. Immunogenicity of Hepatitis B Vaccine in Preterm Infants. *Pediatrics* 1997;99:534-6.
15. Siegrist CA, Cordova M, Brandt CH, et al. Determinants of infant response to vaccines in presence of maternal antibodies. *Vaccine* 1998;16:1409-14.
16. Cates KL, Goetz C, Rosenberg N, et al. Longitudinal Development of Specific and Functional Antibody in Very Low Birth Weight Premature Infants. *Pediatr Res* 1988;23:14-22.
17. Robinson MJ, Campbell F, Powell P, et al. Antibody response to accelerated Hib immunization in preterm infants receiving dexamethasone for chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:69-71.
18. Bernbaum J, Daft A, Samuelson J, Polin RA. Half-Dose Immunization for Diphtheria, Tetanus, Pertussis: Response of Preterm Infants. *Pediatrics* 1989;83:471-6.
19. Lau YL, Tam AY, Ng KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992;121:862-5.
20. Huang FY, Lee P I, Lee CY, et al. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Arch Dis Child* 1997;77:F135-F8.
21. Patel DM, Butler J, Feldman S, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants. *J Pediatr* 1997;130:641-3.
22. Blondheim O, Badre D, Abend M, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F206-F8.
23. Golebiowska M, Kardas D, Chelbna-Skol D, et al. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Europ J Pediatr* 1999;158:293-7.
24. Sanchez PJ, Luptook AR, Fisher L, et al. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr* 1997;130:746-51.
25. Edwards KM. Acellular pertussis vaccines: A solution to the pertussis problem? *J Infect Dis* 1993;168:15-20.
26. Sen S, Cloete Y, Hassan K, et al. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr* 2001;90:916-20.
27. Botham SJ, Isaacs D. Incidence of apnea and bradycardia in preterm infants following triple antigen immunization. *J Pediatr Child Health* 1994;30:533-5.
28. Botham SJ, Isaacs D, Henderson-Smart DJ. Incidence of apnea and bradycardia in preterm infants following DTPw and Hib immunization: A prospective study. *J Pediatr Child Health* 1997; 33:418-21.
29. Pourcyrus M, Korones SB, Crouse D, et al. Interleukin-6, c-reactive protein, and abnormal cardiorespiratory responses to immunization in premature infants. *Pediatrics* 1998;101:p.e3.
30. Slack MH, Schapira D. Severe apneas following immunization in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:F67-8.
31. Vohr BR, Oh W. Age of Diphtheria, Tetanus, and Pertussis Immunizations of Special Care Nursery Graduates. *Pediatrics* 1986; 77:569-71.
32. Davis RH, Rubinovic D, Shinefield HR, et al. Immunization Levels Among Premature and Low-Birth-Weight Infants and Risk Factors for Delayed Up-to-Date Immunization Status. *JAMA* 1999;282:547-53.
33. Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr* 1996;128:645-9.
34. Schloesser RL, Fischer D, Otto W, et al. Safety and Immunogenicity of an Acellular Pertussis Vaccine in Premature Infants. *Pediatrics* 1999;103(5):1021.
35. 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.
36. Washburn LK, O'Shea M, Gillis DC, et al. Response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in chronically ill premature infants. *J Pediatr* 1993;123:791-4.
37. Munoz A, Salvador A, Brodsky NL, et al. Antibody Response of low birth weight infants to *Haemophilus influenzae* Type b Polyribosylribitol Phosphate-Outer Membrane Protein Conjugate Vaccine. *Pediatrics* 1995;96:216-9.
38. Kristensen K, Gyhrs A, Laursen B, et al. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:525-9.
39. 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.
40. 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.
41. Khalak R, Pichichero ME, D'Angio CT. Three-year Follow-up of Vaccine Response in Extremely Premature Infants. *Pediatrics* 1998;101:597-60.
42. Kirman KI, Lofthuss G, Pichichero ME, et al. Seven-year Follow-up of Vaccine Response in Extremely Premature Infants. *Pediatrics* 2002;109:498-504.