

Vacunas hexavalentes en niños prematuros

FÉLIX OMEÑACA

Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz. Universidad Autónoma. Madrid. España.
fomenaca.hulp@salud.madrid.org



Puntos clave

Se acepta que todos los prematuros, con independencia de su edad gestacional y peso, reciban la misma dosis y a la misma edad cronológica el calendario vacunal establecido para todos los lactantes. ¿Es esto correcto? ¿Es irreverente cuestionar la opinión de la American Academy of Pediatrics?

Administrarse 6 pinchazos en el mismo acto vacunal a un prematuro < 30 semanas, resulta, además de cruel, un experimento de interferencia antigénica local cuyos efectos no son conocidos.

Con las vacunas hexavalentes, la respuesta inmunológica disminuye conforme lo hace la edad gestacional y el peso. Un 20% de los niños menores de 28 semanas no quedan protegidos frente a *Haemophilus influenzae* tipo b.

La robusta respuesta antigénica obtenida tras la dosis *booster* de manera casi uniforme en todos los niños demuestra que la memoria inmunológica se ha adquirido por igual.

Estas vacunas se han mostrado seguras y poco reactogénicas en niños prematuros.

Los niños prematuros que permanecen ingresados en el hospital (en especial los < 30 semanas) deberían vacunarse en condiciones adecuadas de estabilidad cardiorrespiratoria, en una fecha próxima a los 70 días de vida, e incrementar la vigilancia.

Son necesarios nuevos estudios, algunos de ellos en marcha, para conocer y dar una respuesta adecuada al punto planteado en primer lugar.

Omeñaca F, García-Sicilia J, García-Corbeira P, Boceta R, Romero A, López G, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005;116:1292-8.

Omeñaca F, García-Sicilia J, García-Corbeira P, Boceta R, Torres V. *Antipolyribosyl ribitol phosphate response of premature infants to primary and booster vaccination with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus/Haemophilus influenzae type b vaccine*. *Pediatrics*. 2007;119:e179-85. Epub 2006 Dec 4.

Objetivos. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar la inmunogenicidad y reactogenicidad de la vacuna hexavalente difteria-tétanos-tos ferina acelular-hepatitis B-polio inactivada/*Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-HBV-IPV/Hib) en niños pretérmino.

Métodos. Se trata de un ensayo clínico llevado a cabo en 94 lactantes pretérmino entre 24 y 36 semanas (edad gestacional media \pm desviación estándar [DE]: 31,05 \pm 3,45 semanas; peso medio \pm DE al nacimiento: 1.420 \pm 600 g) y un grupo control de 92 recién nacidos a término. Ambos grupos recibieron 3 dosis de vacuna DTPa-HBV-IPV/Hib a los 2, 4 y 6 meses. La inmunogenicidad se evaluó en muestras de suero extraídas antes y 4 semanas después de la vacunación. La evaluación de la reactogenicidad se basó en registros diarios.

Resultados. Todos los niños pretérmino (n = 93) y a término (n = 89) que fueron finalmente incluidos en el análisis de la inmunogenicidad tuvieron títulos seroprotectores a difteria, tétanos y polio virus 1, 2 y 3. La respuesta inmune a Hib y hepatitis B fue más baja en niños pretérmino que en niños a término: 92,5 frente a 97,8% y 93,4 frente a 95,2%, respectivamente. La tasa de respuesta antigénica a la vacuna de los ferina fue > 98,9% en ambos grupos de estudio. La vacuna fue bien tolerada y no hubo grandes diferencias en la reactogenicidad en ambos grupos. Algunos niños extremadamente inmaduros experimentaron alteraciones cardiorrespiratorias transitorias en las 72 h posteriores a la primera dosis de vacunación, aunque sin repercusión clínica.

Conclusiones. Los autores concluyen que los niños pretérmino a los que se inmunizó con la vacuna hexavalente DTPa-HBV-IPV/Hib a los 2, 4 y 6 meses presentaron una buena respuesta inmunológica a todos los antígenos. La disponibilidad de esta vacuna facilita la inmunización de los niños pretérmino.

Objetivos. Evaluar la inmunogenicidad de la vacuna hexavalente difteria-tétanos-tos ferina acelular-hepatitis B-polio inactivada/*Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-HBV-IPV/Hib) en niños pretérmino (< 37 semanas de gestación) con especial interés en la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b.

Métodos. Se trata de un estudio controlado, abierto con grupo control en niños pretérmino (n = 94) y niños a término (n = 92) que recibieron 3 dosis de la citada vacuna hexavalente a los 2, 4 y 6 meses con una dosis booster a los 18-20 meses. Las concentraciones de anticuerpos *antipolyribosyl ribitol phosphate* se determinaron en muestras de suero tomadas antes y 1 mes después de la vacunación.

Resultados. Los valores de seroprotección (*antipolyribosyl ribitol phosphate* \geq 0,15 μ g/ml) fueron menores en niños prematuros (92,5 frente a 97,8%), con unas concentraciones medias de *antipolyribosyl ribitol phosphate* de 2,241 frente a 4,247 μ g/ml. Se observó una reducción progresiva de la respuesta inmune a *Haemophilus influenzae* tipo b con la disminución de la edad gestacional y el peso al nacimiento. Los valores de seroprotección *prebooster* y las concentraciones de *antipolyribosyl ribitol phosphate* fueron bajas en ambos grupos (*antipolyribosyl ribitol phosphate* \geq 1,0 μ g/ml en el 10,7% de los prematuros y el 28,4% de los niños a término). Una vigorosa respuesta a la dosis booster se encontró en ambos grupos (*antipolyribosyl ribitol phosphate* \geq 1,0 μ g/ml en el 100% de los prematuros y el 98,5% de los niños a término).

Conclusiones. La primovacunación con la vacuna hexavalente difteria-tétanos-tos ferina acelular-hepatitis B-polio inactivada/*Haemophilus influenzae* tipo b a los 2, 4 y 6 meses con una dosis booster a los 18-20 meses provee de una respuesta satisfactoria tanto en niños pretérmino como en los controles. La respuesta inmunológica disminuye con la edad gestacional y el peso al nacer.

Vacunas en prematuros

Los niños prematuros constituyen dentro de la infancia una población singular que representa, en nuestro entorno, aproximadamente el 7-9% de los nacimientos para los prematuros < 37 semanas, el 2% para los < 32 y el 1% para los < 28 semanas, y que sin embargo es motivo de constante preocupación e interés por las altas tasas de mortalidad, morbilidad y discapacidades¹.

Lejos de estrategias eficaces para la prevención del parto prematuro y asistiendo a un lento e imparable ascenso en el nacimiento y la supervivencia de estos niños, en la actualidad los esfuerzos se centran en los más pequeños, a los que podríamos

llamar *diminutos*, aquéllos que nacen antes de la semana 28 de gestación y con un peso inferior a los 1.000 g.

Muchos de estos niños cumplen los 2 meses de edad ingresados en las unidades neonatales, y es por ello que nos planteamos hace ya unos años revisar en ellos todo lo relacionado con el calendario vacunal establecido para todos los lactantes.

Es conocida la alta incidencia de infecciones en los prematuros, que alcanzan cifras superiores al 25% en tasas de sepsis nosocomial, y que no son más que el reflejo de la inmadurez de su sistema inmunológico, y a las 32 semanas de edad gestacional (EG) las cifras de inmunoglobulina (Ig) G en sangre son la mitad de las que corresponden a niños a término².

Al igual que ocurre en casi todas las parcelas de la neonatología, y más concretamente en los niños prematuros, nos encontramos ante la cuestión de las inmunizaciones sistemáticas del lactante exprematuro casi huérfanos de evidencias. En general, los resultados obtenidos en el niño o lactante nacido a término se aplican al niño prematuro con la única variable del peso, sin tener en cuenta que la fisiología (volumen de distribución, espacio extravascular, función hepática, función renal, cifra de proteínas, etc.) es muy diferente; baste recordar los errores graves que durante muchos años hemos cometido con la dosificación de los antibióticos en estos niños.

En el tema que nos ocupa, la respuesta inmunológica no puede ser idéntica, es mucho asumir que sean iguales en 2 niños de la misma edad cronológica (2 meses), uno de 24 semanas al nacer que tendrá en ese momento 32 de edad concepcional y pesará menos de 1,5 kg, y otro de 40 semanas que al nacer pesó 4 kg y que a los 2 meses puede pesar 6 kg. Dadas las características de los individuos, nos encontramos con pocos estudios, metodológicamente muy diferentes, casi ninguno controlado, muchos retrospectivos, con escaso numero de niños, con un claro predominio de prematuros > 32 semanas, esquemas vacunales y vacunas diferentes, condiciones clínicas distintas, etc. Como señala un reciente *clinical report* sobre vacunaciones en prematuros de la American Academy of Pediatrics, "... las conclusiones referidas a los niños prematuros están basadas en datos limitados, debido al escaso número de niños estudiados hasta la actualidad"³.

El número de vacunas incluidas en los calendarios vacunales aumenta de forma constante y rápida, de tal modo que en la actualidad si no dispusiésemos de vacunas combinadas sería necesario administrar en cada acto vacunal 6 inyecciones a cada niño, esto referido al niño prematuro que en su primera vacuna puede pesar menos de 2 kg, resulta inapropiado, cruel y en muchas ocasiones imposible de llevar con rigor a la práctica. Estos hechos producen una preocupación especial en los padres (particularmente sensibles), pediatras (no todos) y mucho menos en los especialistas en salud pública (lógico, puesto que su grado de relación con la infancia se sitúa en la mayoría de los casos en un terreno casi virtual, más bien numérico, aislado de la realidad y del conjunto de los problemas de los niños, propio más bien de una misión que cada vez se aproxima más a la de la intendencia), de aquí la conveniencia y la necesidad de las vacunas combinadas en esta población⁴.

Otro punto de interés es el retraso en el comienzo del programa de vacunaciones en estos niños, lo que incrementa durante meses el riesgo de infección por los microrganismos que pretendemos prevenir, justamente cuando ellos son más vulnerables y las infecciones, más graves⁵. Una vez dados de alta y establecidos en la comunidad constituyen una población de alto riesgo para tos ferina⁶, enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)⁷ o *Streptococcus pneumoniae*⁸.

Tomando como punto de partida los ensayos clínicos realizados por nuestro grupo sobre la inmunogenicidad y la reactogenicidad de la vacuna hexavalente en niños prematuros, vamos a revisar la evidencia disponible en la bibliografía.

Vacunas combinadas

El uso de las vacunas combinadas en pediatría data de 1948, con la difteria-tétanos-tos ferina de célula completa (DTPw).

Los estudios de inmunogenicidad con estas vacunas en niños prematuros mostraron una buena respuesta, aunque apenas se incluyó a niños *diminutos*^{9,10}.

La aparición de vacunas tos ferina acelulares (DTPa) menos reactogénicas que las DTPw, parecía una buena alternativa para los niños prematuros. Esta posibilidad la exploraron Schlosser et al¹¹ en un estudio prospectivo y controlado usando una vacuna acelular de 2 componentes, y demostraron para la vacuna una buena seguridad, una alta eficacia, pero menor inmunogenicidad en los niños prematuros.

Con posterioridad, y sobre todo debido al incremento constante de nuevas vacunas, en los últimos años se han desarrollado las vacunas tetra, penta o hexavalentes que favorecen la realización de los programas, disminuyen el número de visitas y aumentan la cobertura vacunal, aunque tienen el inconveniente de posibles interferencias antigenicas y la dificultad en estudiar la reactogenicidad¹².

Se han comunicado pocos estudios de inmunogenicidad con estas vacunas en niños prematuros. Con esquema 2, 3, 4 meses y vacuna DTPa/Hib, en el Reino Unido se encontró una sorprendente mala respuesta al componente poliribosil-ribitol-fosfato (PRP) del Hib, con tasas de seroprotección y títulos medios geométricos (GMT) muy bajos¹³. Más recientemente, los mismos autores han publicado los resultados de un estudio observacional con una vacuna difteria, tétanos acelular, tos ferina, *Haemophilus influenzae* tipo b, polio inactivada (DTPa-Hib-IPV) con resultados de inmunogenicidad muy superiores para Hib a sus anteriores datos históricos¹⁴. En Italia, con una vacuna DTPa-HBV y esquema 3, 5, 11 meses, se consiguieron tasas de seroprotección del 100% para hepatitis B (HB), pero los niños prematuros respondían peor frente al componente tos ferina¹⁵.

Vacunas hexavalentes

La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA) las autorizó en el año 2000. Contiene una vacuna DTPa con 2 o 3 antígenos de tos ferina, vacuna trivalente frente a los serotipos 1, 2, 3 de polio, vacuna recombinante HB, y una vacuna conjugada antígeno polisacárido PRP conjugado con toxoide tetánico (PRP-T) frente a Hib. Las vacunas pentavalentes tienen la misma composición excepto el componente HB.

Las vacunas hexavalentes tienen una inmunogenicidad similar a la que inducen sus componentes cuando se administran por separado¹⁶. La reactogenicidad es similar a las pentavalentes, aunque se ha observado un incremento al administrar la dosis de recuerdo comparándola con la primovacunación¹².

En general, las vacunas combinadas y también las hexavalentes producen unas titulaciones frente a Hib menores que si la vacuna Hib se administra por separado; sin embargo, la naturaleza de los anticuerpos (isotipo y subclases de IgG) y la función (avidez y actividad opsónica) son las mismas, lo que demuestra que la memoria inmunológica ha sido inducida^{17,18}.

Los estudios de coadministración con vacuna frente a menín-gococo y neumococo han mostrado su seguridad, inmunogenicidad y no incremento en la reactogenicidad^{19,20}.

En 2003 en estudios poscomercialización se cuestionó la seguridad de estas vacunas, sin que en ningún momento se haya llegado a confirmar. Nunca se llegaron a retirar y los países co-

mo Alemania, que la incluían en su programa de vacunaciones, no han introducido cambios. Recientes estudios señalan la conveniencia de utilizar estas vacunas²¹⁻²³.

Vacunas hexavalentes en niños prematuros

Primovacunación

Ante la ausencia de información y con el ánimo de conocer la respuesta de los niños prematuros frente a estas vacunas, en los años 2000-2001 llevamos a cabo un ensayo clínico en fase IIIb, abierto, de grupos paralelos, controlado, con el objetivo de estudiar la inmunogenicidad y la reactogenicidad de una vacuna hexavalente DTPa-HBV-IPV mezclada en la misma jeringa con Hib (*Infanrix Hexa*), como primovacunación en niños prematuros (< 37 semanas) a los 2, 4, 6 meses de edad, comparándolos con un grupo control de niños a término (> 37 semanas)²⁴.

Se incluyó a 94 prematuros con EG media \pm DE $31,05 \pm 3,4$ semanas y peso 1.420 ± 600 g. Se estratificaron por grupos de EG; 24-27 semanas (n = 20), 28-30 (n = 21), 31-33 (n = 24), 34-36 (n = 29). Se obtuvo una muestra de sangre antes de la primera vacuna y 4 semanas después de la tercera. La reactogenicidad se estudió con los registros de la tarjeta diario durante 4 días tras la vacunación.

Todos los niños respondieron a difteria, tétanos y poliovirus 1, 2, 3. La respuesta inmunológica frente a Hib y HB fue menor en los prematuros que en los términos: 92,5 frente a 97,8% y 93,4 frente a 95,2%, respectivamente. Los GMT fueron en general menores en los prematuros, excepto para la tos ferina, que fueron similares. Algun otro dato de interés es que el 20% de los niños más pequeños (24-27 semanas) no respondieron a la vacuna Hib. El 100% de los menores de 31 semanas respondieron a HB, aunque con títulos más bajos, los prematuros que no respondieron a HB fueron todos mayores de 31 semanas.

Ambos grupos de niños toleraron bien la vacuna, sin que se hallaran diferencias en la reactogenicidad. La aparición de fiebre fue del 14,2% en los pretérminos y 12,0% en los términos, ninguno con fiebre > 39,5 °C. En 17 niños (16 prematuros y 1 término) de los 186 incluidos en el estudio aparecieron acontecimientos adversos graves (necesitaron hospitalización) y en todos los casos fueron enfermedades intercurrentes infecciosas, principalmente bronquiolitis, que en ningún caso se relacionaron con la vacuna.

Dosis de recuerdo

En el año 2002 desarrollamos un nuevo ensayo clínico abierto, controlado, en fase IV, para evaluar la inmunogenicidad y la reactogenicidad de la misma vacuna hexavalente DTPa-HBV-IPV/Hib (*Infanrix-Hexa*) como dosis de recuerdo en la cohorte de niños prematuros que habían participado en el estudio anterior. La metodología fue similar a la descrita en la primovacunación. De la cohorte inicial, se incluyó a 155 niños en este nuevo estudio, 85 prematuros y 70 términos, y vacunados entre los 18 y los 20 meses de edad cronológica²⁵.

Un mes después de la administración de la vacuna más del 97% de los niños de ambos grupos tenían títulos de seroprotección frente a Hib, difteria, tétanos, los 3 serotipos de polio y muy buena respuesta frente a los 3 antígenos de tos ferina (toxoides pertussi, hemaglutinina filamentosa, pertactina). Las tasas de se-

roprotección frente a HB fueron 91,6% para prematuros y 98,5% para términos. Los 6 niños prematuros no respondedores a las 4 dosis de vacuna de HB fueron todos mayores de 31 semanas de edad gestacional y, salvo 2 desnutridos intrauterinos, no habían presentado morbilidad neonatal relevante. La respuesta inmunológica frente a la dosis de recuerdo fue no-inferior en los prematuros que en los niños a término, excepto para la HB.

La incidencia de síntomas solicitados y no solicitados fue inferior en los niños a término, aunque sin significación estadística. Se informó de 2 acontecimientos adversos graves: un niño prematuro con bronquitis y un niño término con otomastoiditis, sin relación con la vacuna.

Acontecimientos cardiorrespiratorios

Diversos artículos habían relacionado desde la década de los años noventa la administración de vacunas DTP de célula completa (DTPw) y Hib en niños prematuros ubicados en las unidades de cuidados intensivos neonatales con la aparición o reaparición de apnea, con una frecuencia entre el 17 y el 30%²⁶⁻²⁹. En general, estos acontecimientos no tuvieron repercusión clínica, aunque algunos niños requirieron asistencia respiratoria. Se atribuyó al componente tos ferina de la vacuna. Pourcyrous et al³⁰ en un estudio prospectivo encontró en los niños vacunados con DTPw un aumento de proteína C reactiva y interleucina 6, que no se elevaron en los 10 niños vacunados con DTPa.

En el año 2003, Slack et al³¹ en un estudio prospectivo en niños prematuros con EG media de 27 semanas, en las 24 h siguientes a la vacunación con DTPa-Hib y meningococo C, encontró un incremento del 38% en diversos acontecimientos cardiorrespiratorios (ACR); apnea, desaturaciones y bradicardia, y demostró que la incidencia era similar a las vacunas DTPw. Ninguno de estos ACR fue grave.

En los últimos 3 años han aparecido diversos trabajos en niños prematuros, en los que los efectos cardiorrespiratorios se han estudiado con vacunas combinadas. En 2 de ellos, uno retrospectivo y otro observacional con vacunas pentavalentes, la incidencia de ACR fue del 13 y el 47%, respectivamente^{32,33}. Estos ACR no fueron graves y no tuvieron ningún impacto en la evolución clínica. No se encontraron diferencias entre las vacunas pentavalentes y hexavalentes (aunque estas últimas solo se administraron a 7 niños) y la fiebre puede asociarse a la aparición de estos ACR³¹. El riesgo de aparición de estos ACR puede ser 5 veces mayor en los niños con un curso clínico previo grave o que presenten algún ACR en el momento de la vacunación³³. Sin embargo y pese a todas estas evidencias, en un estudio retrospectivo con DTPa, Hib + HBV e IPV no se encontraron ACR y la única complicación fue la fiebre que apareció en el 33% de los niños³⁴.

En un estudio retrospectivo, no aleatorizado, aparecido recientemente, se encontró una incidencia de ACR en el 44,1% de los vacunados con DTPw y del 45,1% en los vacunados con DTPa, frente a un 29% de los controles. Un 16,1% necesitó aumento en la concentración de oxígeno y otro 16,1%, en la dosis de teofilina. El bajo peso en el momento de la vacunación fue el único factor de riesgo encontrado³⁵.

En el análisis retrospectivo del historial clínico de los 31 niños de nuestro estudio que permanecían ingresados en el momento de la primera vacunación, pudimos comprobar que el 42% de los niños había presentado de forma transitoria en las 72 h

siguientes a la vacunación un aumento o aparición de ACR; 2 niños, pausas de apnea (en uno, 2, y en otro, una) que cedieron con estímulos y en 11 desaturaciones y/o bradicardias²³. En ninguno de los casos supuso modificaciones clínicas, ni en las medidas terapéuticas. En 11 de los 13 niños hubo un aumento en la temperatura cutánea entre 37,1 y 37,7 °C. Todos habían sido menores de 28 semanas y con 1.000 g de peso al nacer.

Conclusiones

Frente al desorden y la multiplicidad de los esquemas de vacunación en los lactantes, y por mimetismo también en el niño prematuro, la disponibilidad de esta vacuna hexavalente facilita en gran medida el desarrollo de su programa de vacunación. Algunas singularidades sobre inmunogenicidad: un 20% de los niños menores de 28 semanas no desarrollan anticuerpos frente a Hib tras completar la primovacunación. Las tasas de seroconversión frente a HB son independientes de la EG y el peso al nacimiento, por lo que la variable válida es la edad cronológica. La respuesta frente a los ferina es casi idéntica a los niños a término. Las bajas tasas de anticuerpos previas a las dosis de recuerdo deberían hacer reflexionar sobre la conveniencia de adelantarla. Tras la dosis de recuerdo se obtiene una respuesta muy satisfactoria, similar en todos los subgrupos de prematuros y los niños a término, expresión de que la memoria inmunológica ha sido adquirida.

Los niños prematuros que cumplen los 2 meses de edad ingresados en las salas del Servicio de Neonatología (generalmente los < 28 semanas), y que hayan presentado recientemente o presenten en el momento de iniciar su programa de vacunación algún ACR, como apneas, desaturaciones, bradicardias, necesidad de oxígeno, etc., deben encontrarse en el momento de la vacunación lo más estables posibles, siendo conveniente incrementar la vigilancia y si están próximos al alta vacunarles 2-3 días antes. Una edad recomendable pueden ser los 70 días de vida.

Los niños prematuros constituyen una población singular que por sus delicadas características y elevados riesgos necesitan, como cualquier otro paciente especialmente vulnerable, dotarse de evidencias (ensayos clínicos) antes de aplicar cualquier medida terapéutica o preventiva. Debemos desterrar definitivamente los tiempos en que las medidas que se aplicaban a estos pacientes eran casi exclusivamente sancionadas por el uso o de uso compasivo y los niños por su especial naturaleza eran considerados casi exclusivamente como meros objetos de piedad.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *Br Med J*. 2004;329:675-8.
2. Siegrist CA, Cordova M, Brandt C, Barrios Ch, Berney M, Tougne Ch, et al. Determinants of infant responses to vaccines in presence of maternal antibodies. *Vaccine*. 1998;16:1409-14.
3. ● Saari TN, and the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Immunization of Preterm and Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2003;119:193-8.
4. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics*. 2002;109:124-9.
5. Langkamp DL, Hoshaw-Woodard S, Boye ME, Lemeshow S. Delays in receipt of immunizations in low-birth-weight children: a nationally representative sample. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:167-72.
6. Wortis N, Strelbel PM, Wharton M, Bardenheier B, Hardy IR. Pertussis deaths: report of 23 cases in United States, 1992 and 1993. *Pediatrics*. 1996;97:607-12.
7. Heath PT, Booy R, McVernon J, Bowen-Morris J, Griffiths H, Slack MP, et al. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child*. 2003;88:206-10.
8. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:182-6.
9. Kobrin 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.
10. Pullan CR, Hull D. Routine immunization of preterm infants. *Arch Dis Child*. 1989;64:1438-41.
11. Schlosser 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:e60.
12. Moragas FA. Vacunas combinadas hexavalentes. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58(Supl 5):27-32.
13. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, Burridge M, Southern J, Andrews N, et al. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Infect Dis*. 2001;184:1617-20.
14. Slack MH, Code S, Schapira D, Thwaites RJ, Crowley-Luke A, Southern J, et al. DTaP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunization. *Arch Dis Child*. 2005;90:338-41.
15. Faldella G, Alessandroni R, Magini GM, Perrone A, Sabatini MR, Vancini A, et al. The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 1998;16:1646-9.
16. Aristegui J, Dal-Re R, Diez-Delgado J, Mares J, Casanovas JM, Garcia-Corbeira P, et al. Comparison of the reactogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio (DTaP-HBV-IPV) mixed with the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) and hepatitis B vaccine administered in two simultaneous injections to infants at 2,4 and 6 months of age. *Vaccine*. 2003;21:3593-600.
17. Poolman J, Kauffeld A, De Grave D, Goldblatt D. Clinical relevance of lower Hib response in DTaP-based combination vaccines. *Vaccine*. 2001;19:2280-5.
18. Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zupp F, Siegrist CA. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet*. 1999;354:2063-8.
19. Tejedor JC, Omeñaca F, García-Sicilia J, Verdaguér J, Van Esso D, Esporrín C, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-*Haemophilus influenzae* type b vaccine coadministered with a meningococcal c conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1109-15.
20. Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTaP-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine*. 2006;24:4727-36.
21. Vennemann MM, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Findeisen M, Sauerland C, et al. Sudden infant death syndrome: No increased risk after immunization. *Vaccine*. 2007;25:336-40.
22. Kalié H, Grote V, Verstraeten T, Hessel L, Schmitt HJ, Von Kries R. The use of combination vaccines has improved timeless of vaccination in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:507-12.
23. Faganian F, Le Fur C, Durand I, Gibery M. Economic evaluation of a combined DTaP-Hib hepatitis B, polio, Hib vaccine. Potential impact of an introduction of Infanrix-Hexa in the French childhood immunisation schedule. *Eur J Health Econ*. 2004;5:143-9.
24. ●● Omeñaca F, García-Sicilia J, García-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and *Haemophilus influenzae* type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005;116:1292-8.
25. Omeñaca F, García-Sicilia J, García-Corbeira P, Boceta R, Torres V. Antipolyribosyl ribitol phosphate response of premature infants to primary and booster vaccination with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus/*Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Pediatrics*. 2007;119:e179-85. Epub 2006 Dec 4.
26. 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.
27. Sánchez PJ, Laptok AR, Fisher L, Sumner J, Risser RC, Perlman JM. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr*. 1997;130:746-51.
28. Slack MH, Schapira D. Severe apnoeas following immunization in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:F67-8.
29. Sen S, Cloete Y, Hassan K, Buss P. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr*. 2001;90:916-20.
30. Pourcyrou M, Korones SB, Crouse D, Bada HS. Interleukin-6, C-reactive protein, and abnormal cardiorespiratory responses to immunization in premature infants. *Pediatrics*. 1998;101:E3.
31. ● Slack MH, Schapira C, Thwaites RJ, Andrews N, Schapira D. Acellular pertussis and meningococcal vaccines: cardio-respiratory events in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2003;162:436-7.
32. Schulzke S, Heininger U, Lucking-Famira M, Fahnanstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr*. 2005;164:432-5.
33. 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.
34. Ellison VJ, Davis PG, Doyle LW. Adverse reactions to immunization with newer vaccines in the very preterm infant. *Paediatr Child Health*. 2005;15:441-3.
35. ● Lee J, Robinson JL, Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-*Haemophilus influenzae* type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2006;6:20.