

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
HOSPITAL ESCUELA OSCAR DANILO ROSALES ARGUELLO



Protocolo de “Tesis para optar al título de médico especialista en Pediatría”

“Eventos Cardio-respiratorios Post-vacunación con BCG en Neonatos Pretérminos ingresados a Sala de cuidados Intermedios Neonatales del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello en el período comprendido Octubre 2016 – Septiembre 2017”.

Autor

Dra. Elda Berenice Zeledón Orozco.

Tutor

Dr. José de la Cruz Saravia.
Pediatra – Neonatólogo.
Máster en Salud Pública.

Asesor Metodológico
Dr. Juan Almendárez.
Médico Epidemiólogo
Salubrista

León, 2018.

INDICE

INTRODUCCION	3
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	10
HIPÓTESIS	11
MARCO TEÓRICO	13
MATERIAL Y MÉTODO	28
RESULTADOS	35
DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	38
CONCLUSIONES	40
RECOMENDACIONES	41
ANEXOS	42
REFERENCIAS	57

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad considerada desde el 2003 por la OMS una emergencia global de salud, falleciendo anualmente 2 millones de personas a causa de esta enfermedad, fundamentalmente en países en vías de desarrollo². En España, según datos de la OMS, se produjeron en 2004, 25 casos de tuberculosis por cada 100.000 habitantes (es decir una incidencia de 25/100.000). En la población pediátrica de nuestro país la incidencia de la enfermedad es de 5 casos/100.000 niños entre 5-14 años y 13 casos/100.000 niños entre 0-4 años¹. Cada día en aumento debido al incremento de casos de VIH.

A su vez la tasa de natalidad de prematuros va en aumento en nuestro país, al tiempo que los avances médicos hacen posible la supervivencia de recién nacidos cada vez con menor edad gestacional. En los países de nuestro entorno, las tasas de natalidad de RNP se sitúan entre el 7-10 % del total de nacimientos y en EE.UU superan el 13 %. Se considera RNP aquel que nace con <37 semanas de gestación, si bien el verdadero interés por su alta morbimortalidad se centra en los <28 semanas de gestación y <1000 gramos de peso².

La inmunización de neonatos pretérmino ha sido considerada generalmente como segura, efectiva y particularmente necesaria, debido a que estos niños están en alto riesgo de padecer enfermedades prevenibles por vacunas ¹. Nos preocupa, sin embargo, las observaciones de que los neonatos pretérmino vacunados durante su período de hospitalización en las salas de neonatología, pueden experimentar, ya sea, una re-emergencia o bien un incremento de episodios de apnea después de ser vacunados ²⁻⁸.

En general, los estudios han encontrado un número de factores asociados con apnea post-inmunización, lo que incluyen la edad cronológica ^{2,4,6}, el peso, la edad al momento de la inmunización y la edad gestacional ⁴, antecedentes de episodios de apneas, una historia de ventilación mecánica ², o de enfermedad pulmonar crónica ^{2,5}. Estudios más recientes han sugerido que el mayor riesgo de apnea post-inmunización se presenta en recién nacidos con eventos cardio-respiratorios pre-existentes ^{4,10}.

Debido a lo anterior, los recién nacidos pretérminos tienen menor probabilidad de recibir su esquema de inmunización en tiempo, debido al alto grado de complicaciones médicas asociadas con su prematurez y a las preocupaciones de los clínicos acerca de la capacidad de los recién nacidos pretérmino de desarrollar inmunidad protectora después de ser vacunados ¹⁰⁻¹³.

Hay evidencia que sugiere que los recién nacidos que nacen ≥ 34 semanas de gestación pueden ser vacunados con BCG inmediatamente al nacimiento por lo que se aconseja que la vacunación con BCG debe ser deferida en aquellos neonatos que nacen < 34 semanas de gestación ^{14,15} y ser vacunados con BCG hasta que alcancen las 34 semanas de edad gestacional corregida ¹⁶. La vacunación con BCG en niños de bajo peso al nacer pueden tener un efecto beneficioso sobre la supervivencia que no se puede explicar solamente por la protección contra la tuberculosis ¹⁷.

Debido a que la tuberculosis no es un problema importante de salud pública en la mayoría de los países desarrollados, existen muy pocos datos acerca de los eventos cardio-respiratorios asociados a BCG en la literatura internacional disponible y los datos existentes provienen, en su mayoría, de estudios elaborados, en países de escasos ingresos, a mediados del siglo pasado.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda actualmente el Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) al nacer en los países en desarrollo, excepto para los neonatos prematuros que deben ser vacunados cuando llegan a la edad cronológica de 40 semanas.¹ Debido a las dificultades para establecer la edad gestacional, la política de vacunación con BCG es a menudo definida por el peso al nacimiento en lugar de la edad gestacional al nacer o bien la edad gestacional corregida.

La norma del MINSA orienta a vacunar al neonato con BCG si éste tiene un peso $\geq 2,000$ gramos, orientación basada en evidencia muy débil (criterio de expertos), esto soportado al peso estimado que tiene un recién nacido mayor ó igual a 34 semanas según estadísticas de países en desarrollo; considerándose una práctica segura para aplicar la vacuna BCG a

niños nacidos en lugares de difícil acceso a unidades hospitalarias de mayor resolución, donde son atendidos por personal asistencial que implementan métodos más prácticos para vacunar con seguridad a niños nacidos con peso ideal estimado según semana gestacional; ésta práctica no teniendo mucha utilidad en nuestro país en vías de desarrollo donde existe alta incidencia de recién nacidos con peso por debajo de lo estimado para su edad gestacional. No tenemos en el país datos estadísticos acerca de la incidencia de eventos cardio-respiratorios asociados a la vacunación con BCG en neonatos pretérmino mayores o igual a 34 semana gestacional ó semanas corregidas, independientemente del peso que tenga el recién nacido al momento de la vacunación y su eficacia, demostrando la seguridad de la vacuna.

Considerando el efecto protector de la vacunación con BCG y la alta incidencia de bajo peso al nacer en los países en desarrollo, una política uniforme de vacunación podría ayudar a evitar el innecesario retraso en el suministro de la vacunación en éste grupo de población.

ANTECEDENTES

En los países en desarrollo, los niños con bajo peso al nacer (BPN) no son vacunados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) al nacer. Estudios recientes han sugerido que la BCG puede tener un efecto beneficioso sobre la mortalidad infantil no específica¹⁷.

La política de no vacunar con BCG al recién nacido menor a 2000 g. ha tenido un impacto negativo en la cobertura de vacunación para los niños con bajo peso. En un estudio en la comunidad de Guinea-Bissau se concluyó que la vacunación al nacer con BCG, en RNP al nacer no tuvo impacto negativo en la aparición de cicatriz. La mortalidad fue menor para los niños bajo peso al nacer vacunados con BCG comparados con los no vacunados. La vacunación con BCG de los niños con bajo peso puede tener un efecto beneficioso sobre la supervivencia que no se puede explicar por la protección contra la tuberculosis. Los estudios futuros deben examinar los posibles efectos adversos de la homogenización de la política de vacunación con BCG para el bajo peso al nacer (BPN) y el peso adecuado al nacer (PAN). La proporción de la tasa de mortalidad de los niños vacunados con BCG en comparación con los niños con bajo peso no vacunados fue 0,17 (95% de intervalo de confianza 0,06-0,49), con un efecto aún más fuerte en niños con BPN vacunados en la primera semana de vida (proporción de la tasa de mortalidad, 0,07; intervalo de confianza del 95%, 0,01-0,62)¹⁷.

Tradicionalmente se considera que la BCG está contraindicada en recién nacidos prematuros menores de 2.000-2.500 g. porque en ellos se produciría una respuesta muy débil o no habría respuesta; sin embargo, estudios recientes han demostrado que los prematuros con edad gestacional mayor de 32 semanas que se vacunan al nacer tienen una respuesta similar a la del recién nacido a término. En un estudio sobre vacunación con BCG en niños prematuros que se publicó en el año 2007⁽⁴⁾, se evaluaron 35 niños menores de 35 semanas de edad gestacional a quienes se les administró la vacuna BCG entre los dos y tres meses de vida, se les realizó un test de tuberculina entre las ocho y doce semanas después de la vacunación, se concluyó que la vacuna produce cicatriz vacunal en un alto porcentaje de los prematuros y en 57% de ellos la prueba PPD resulta positiva. La respuesta al test de

tuberculina se relacionó directamente con la ganancia de peso posnatal en el niño pretérmino¹⁵.

Con anterioridad, ya otros trabajos sobre seguridad y eficacia de la vacunación con BCG en recién nacidos prematuros concluían que aunque la prematuridad en sí parece ser una causa probable para una menor respuesta inmune, los niños nacidos a partir de las 34 semanas pueden recibir con seguridad la vacuna BCG a los pocos días después del nacimiento⁵ y la respuesta es similar después de la vacunación con BCG en recién nacidos prematuros comparados con los de término⁶, e que incluso, la vacunación con BCG de niños con bajo peso al nacer pueden tener un efecto beneficioso sobre la supervivencia que no se puede explicar por la protección contra la tuberculosis¹⁶.

Se realizó un estudio cuasi-experimental en 100 RN, asignados por conveniencia: Grupo I, incluyó a 50 neonatos pretérmino de 31 a 34.6 semanas de gestación y el Grupo II: 50 RN a término, eutróficos y sanos. No se incluyeron desnutridos, con malformaciones ni enfermedades graves. 1ª Fase: Se aplicó BCG y se evaluó a las 4, 8 y 12 semanas la medida de la cicatriz vacunal y 2ª Fase: Se les aplicó PPD a las 16 semanas de edad y se revisaron 48 – 72 h después; se definió como respuesta positiva a la reacción > 5 mm, tanto para cicatriz como PPD. Resultados: Concluyeron el estudio 42 pacientes en cada grupo. Las dimensiones de la cicatriz para los Grupos I y II fueron, en forma respectiva, 4.5 mm ± 1.3 y 5.0 ± 1.3, sin diferencia significativa. La proporción de pacientes con cicatriz > 5mm fue de 64% en el grupo I y de 80% en el Grupo II (p<0.05). Las dimensiones del PPD fueron similares en ambos grupos y la tasa respectiva de conversión fue de 81% y 87%, sin diferencia significativa. No se observaron complicaciones y concluyeron que la respuesta al PPD fue similar en los prematuros comparados con los neonatos de término, por lo que se puede ampliar el margen de cobertura a ese grupo de riesgo¹⁸.

Nuestro País aún en vías de desarrollo carece de estudios que comprueben la eficacia de la aplicación de BCG a todos los recién nacidos con edad gestacional al nacer mayor o igual a 34 semanas, por lo que se aplica la política de aplicar BCG a los recién nacidos con peso mayor o igual a 2000 g sin tomar en cuenta su edad cronológica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Nicaragua un país de alta incidencia de tuberculosis. En el país existe una normativa donde se establece que el criterio de vacunación con BCG en recién nacidos es tener peso mayor ó igual a 2000 g al nacer, por lo que en todos los hospitales de Nicaragua se cumple dicha norma. Ésta, excluye a los recién nacidos pretérminos de bajo peso menor de 2000 g, debido a un temor por eventos secundarios a la aplicación, dando como resultado un esquema de vacunación retrasado en ésta población. Sin embargo, ésta población tiene mayor susceptibilidad a las enfermedades inmunoprevenibles por vacuna, debido a su sistema inmunológico inmaduro. Ésta Norma establece la aplicación de BCG según peso (>2000g) y no según edad gestacional corregida, siguiendo la recomendación de OMS. No obstante múltiples estudios han establecido la seguridad y eficacia de la BCG al aplicarse a éste grupo de población.

El presente estudio se realizará con el propósito de determinar la seguridad y eficacia de la aplicación de la BCG en niños prematuros, en edades de 34 – 36 6/7 semanas de edad gestacional al nacer ó edad gestacional corregida, con peso menor 2000g al nacer ó al momento de la aplicación del biológico, en relación con sus pares con peso igual ó mayor a 2000g.

JUSTIFICACIÓN

Los resultados de éste estudio podrían generar evidencias convincentes para que el nivel normativo del MINSA valore la posibilidad de modificar la norma para la aplicación de la vacuna con BCG, ampliando la cobertura de la misma a niños con peso menor a 2000g; modificando la alerta para protección a los niños ante Tuberculosis Grave en el futuro; mejorando la calidad de vida y fortaleciendo nuestros servicios de salud con estudios basados en evidencia.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la eficacia de la aplicación de la BCG en neonatos pretérminos con peso menor de 2000g en relación con los resultados de la vacuna en niños pretérminos con peso igual ó mayor de 2000g.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Comparar las características de los neonatos pretérminos que se comparan.
2. Determinar la incidencia y severidad de apnea, bradicardia y desaturación en los dos grupos de recién nacidos pretérmino después de la vacunación con BCG.
3. Establecer la eficacia de la vacuna BCG en niños, con peso menor de 2000g en relación a los de mayor peso, con la formación de la cicatriz vacunal a los 3 meses de vida.

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

La aplicación de la vacuna de BCG recién nacidos pretérminos con edad gestacional al nacer ó corregida mayor o igual de 34 semanas, con peso menor a 2000g, es igual de segura y eficaz comparada con la de sus pares con peso mayor ó igual de 2000g.

HIPÓTESIS NULA

La aplicación de la vacuna de BCG recién nacidos pretérminos con edad gestacional al nacer ó corregida mayor o igual de 34 semanas y peso menor de 2000g, genera mayor proporción de afectaciones cardio - respiratorias y no es ni eficaz en la formación de cicatriz post vacunal comparada con sus pares mayor ó igual de 2000g.

MARCO TEÓRICO

La vacuna derivada del bacilo de Calmette - Guérin (vacuna BCG) existe desde hace 80 años y es una de las vacunas actuales más ampliamente utilizada; en los países en los que forma parte del programa nacional de inmunización infantil, se administra a más del 80% de los neonatos y lactantes. Se ha documentado el efecto protector en niños de la vacuna BCG contra la meningitis tuberculosa y la tuberculosis diseminada. No evita la infección primaria y, lo que es más importante, no evita la reactivación de la infección pulmonar latente, la principal fuente de propagación del bacilo en la comunidad. El efecto de las vacunas BCG en la transmisión de *M. tuberculosis* es por consiguiente, limitado⁹⁻²¹.

En países con carga de alta morbilidad por tuberculosis, debe administrarse a todos los recién nacidos una dosis única de la vacuna BCG lo antes que sea posible tras su nacimiento. Dado que los efectos adversos graves de las vacunas BCG son extremadamente raros, incluso en lactantes seropositivos al VIH asintomáticos, debe vacunarse contra la tuberculosis a todos los neonatos sanos, incluso en zonas donde el VIH es endémico. No obstante, cuando lo permitan los recursos, es deseable realizar un seguimiento a largo plazo de los lactantes vacunados contra la tuberculosis cuyas madres sean seropositivas al VIH, con el fin de administrar un tratamiento oportuno a niños con una evolución rápida de la inmunodeficiencia que sufrieran tuberculosis diseminada⁹⁻²¹.

La tuberculosis humana ha existido desde hace miles de años. Ningún país está exento de la enfermedad, y es endémica en la mayoría de los países pobres del mundo. Se calcula que alrededor de un tercio de la población mundial actual está infectada asintóticamente por *M. tuberculosis*; entre el 5 y el 10% de estas personas desarrollarán síntomas clínicos de la enfermedad en el transcurso de sus vidas. Según cálculos de la OMS correspondientes al año 2001, hay entre 16 y 20 millones de casos de tuberculosis en todo el mundo, y se producen más de 8 millones de casos nuevos y más de 1,8 millones de fallecimientos cada año. La mayoría de los casos nuevos y fallecimientos se dan en países en desarrollo, en los que el contagio se produce frecuentemente en la infancia. Se calcula que el riesgo anual de infección de tuberculosis en niños de países con carga de morbilidad alta es entre el 0,5 y el

2%. Los fallecimientos por tuberculosis durante la infancia se deben habitualmente a las formas meníngea o diseminada de la tuberculosis⁹⁻²¹.

La lucha contra la tuberculosis se ha basado tradicionalmente en el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado de los casos de tuberculosis pulmonar, en el rastreo de los contactos y en la vacunación antituberculosa. La vacuna BCG protege a los niños contra las formas meníngea y diseminada de la tuberculosis⁹.

La tuberculosis es directamente responsable del 26% de todas las muertes evitables. En el mundo en desarrollo, mueren más mujeres en edad fértil de tuberculosis que de ninguna otra causa directamente relacionada con el embarazo y el parto. La incidencia de tuberculosis está aumentando, sobre todo en los países más pobres y en aquellos con prevalencia de inmunodeficiencia atribuible a la infección por el VIH. En los últimos años, el surgimiento de *M. tuberculosis* fármaco-resistente ha complicado aún más los de por sí complejos regímenes de tratamiento, y en la mayoría de los países pobres pocas personas pueden pagar el tratamiento de la infección por bacilos multirresistentes. Con el tiempo, surgirán también bacterias resistentes a futuros fármacos antimicobacterianos. Aunque la tuberculosis es una enfermedad potenciada por la pobreza, y la mejora de las condiciones socioeconómicas frena de forma sistemática la transmisión de la enfermedad, la transición de la pobreza a la prosperidad requiere a menudo que transcurran varias generaciones⁹.

La vacuna BCG, que es actualmente la única vacuna antituberculosa disponible, protege a los lactantes y niños contra la meningitis tuberculosa y la forma diseminada de la enfermedad. No obstante, no evita la infección primaria ni la reactivación de la tuberculosis latente, que es la principal fuente de propagación de la micobacteria en la comunidad. Si no se tratan, ambas formas de la enfermedad son normalmente mortales. Por consiguiente, la vacunación antituberculosa ha salvado miles de vidas a lo largo de los años. La vacuna es relativamente inocua y barata, y se administra mediante una sola inyección. A pesar de sus inconvenientes, se considera que la vacuna BCG salva vidas y son una parte importante del conjunto de medidas estándar de lucha contra la tuberculosis en la mayoría de los países endémicos⁹.

La vacuna BCG se utilizó por primera vez para inmunizar a seres humanos en 1921.

Poco tiempo después de su introducción en el Programa Ampliado de Inmunización de la OMS en 1974, se alcanzaron tasas de cobertura de vacunación superiores al 80%, en países en los que la tuberculosis es endémica. Actualmente, se administra la vacuna BCG a unos 100 millones de niños cada año. Aunque es la más antigua de las vacunas utilizadas, actualmente, la vacuna BCG continúa siendo controvertida, ya que hay datos contradictorios acerca de su eficacia protectora⁹⁻²¹.

La mayoría de los países con alta carga de morbilidad por Tuberculosis, administran la vacuna BCG a lactantes como parte de su programa nacional de inmunización infantil, pero en países industrializados, donde la enfermedad es ahora muy poco frecuente, la estrategia preferida es, cada vez más, la vacunación de grupos de alto riesgo definidos. Dos factores han generado un nuevo interés por la vacuna BCG: la interacción entre la infección por tuberculosis y la infección por el VIH, y el surgimiento de *M. tuberculosis* multirresistente. En los países con carga de morbilidad alta por Tuberculosis, la OMS recomienda la vacunación lo antes posible después del parto⁹.

Hablando de la eficacia de la BCG, un metanálisis de 10 estudios aleatorizados y controlados mostró que la protección promedio contra la meningitis tuberculosa y la tuberculosis diseminada fue del 86%; la cifra correspondiente obtenida en estudios de casos y testigos fue del 75%. En otro análisis que incluyó 15 estudios prospectivos y 12 estudios de casos y testigos, se calcularon tasas de protección inducida por el BCG contra la tuberculosis del 51% y 50%, respectivamente. Sin embargo, este metanálisis incluyó poblaciones con variaciones considerables de la edad en el momento de la vacunación. Para evaluar si la corta edad en el momento de la vacunación modifica la eficacia de la vacuna, se realizó un análisis posterior de los mismos datos limitado a los correspondientes a estudios realizados en niños que fueron vacunados cuando eran recién nacidos o lactantes. Con períodos de observación de hasta 12,5 años, se determinó una protección promedio contra la tuberculosis en los estudios prospectivos del 51% (RR 0,49, IC 95%: 0,34–0,70) y del 50% en los estudios de casos y testigos (OR 0,50, IC 95%: 0,39–0,64). La protección contra el fallecimiento relacionado con la tuberculosis fue del 65%, contra la meningitis

tuberculosa del 64% y contra la tuberculosis diseminada del 78%. En general, las tasas de protección más altas se obtienen con respecto a los casos confirmados en laboratorio, que proporcionan las estimaciones más exactas de la eficacia del BCG⁹⁻²¹.

Las complicaciones tras la vacunación con el BCG son muy poco frecuentes: se calcula que la incidencia de casos de propagación del BCG con consecuencias mortales es de 0,19 a 1,56 por millón de vacunados y en la práctica, la totalidad de los casos se han producido en personas vacunadas por error sin haber reparado en que padecían inmunodeficiencia celular grave. Se producen reacciones locales significativas, como ulceración local extensa y linfadenitis regional, en menos de 1 de cada mil casos y la mayoría de los casos (>99%) se dan en personas con inmunodeficiencia. Dado que los neonatos presentan un mayor riesgo de linfadenitis supurante inducida por la vacunación que los niños de mayor edad, debe administrarse a los lactantes de menos de 30 días una dosis reducida de la vacuna⁹.

Dado el alto riesgo de contraer tuberculosis y el bajo riesgo de acontecimientos adversos graves tras la vacunación con el BCG de neonatos expuestos al VIH, la OMS recomienda, en zonas con prevalencia del VIH, la vacunación de todos los neonatos con el BCG⁹.

La vacunación sistemática en la infancia es una de las medidas que mayor impacto ha tenido en salud pública. En la actualidad se dispone de vacunas eficaces y seguras contra más de doce enfermedades graves; sin embargo, su uso es aún insuficiente en grupos especiales como pacientes inmunocomprometidos, portadores de enfermedades crónicas, adultos mayores, y niños nacidos prematuramente. Esto puede ser en parte atribuible a un número limitado de publicaciones sobre seguridad e inmunogenicidad de las vacunas en estos grupos. Así, pacientes muy vulnerables resultan con frecuencia innecesariamente expuestos a infecciones, cuyo curso puede ser grave o eventualmente fatal¹.

Prematuridad se considera recién nacido prematuro o pretérmino (RNP) a todo aquel que nace antes de las 37 semanas de gestación. Representan, en nuestro entorno, aproximadamente el 7-9% de los nacimientos; en EE. UU., esta cifra supera el 13%. El Recién Nacido Pretérmino (RNP) presenta mayor morbimortalidad que el recién nacido a

término (RNT) y es inversamente proporcional a las semanas de gestación y/o peso de nacimiento. El interés se centra en los menores de 32 semanas y, en particular, en los menores de 28 semanas, por su alto costo sanitario y altas tasas de morbilidad y secuelas.

El recién nacido pretérmino se muestra en los primeros meses de vida muy vulnerable a las infecciones, algunas de ellas prevenibles mediante vacunas: Tuberculosis en sus formas graves, Haemophilus influenzae tipo b (Hib), Streptococcus pneumoniae, Bordetella pertussis y rotavirus. Esta mayor susceptibilidad se explica por la inmadurez de su sistema inmunológico, baja concentración sérica de inmunoglobulinas al nacer y un descenso más rápido en los primeros meses, con mala respuesta a los antígenos de polisacárido. Además, algunas situaciones clínicas pueden condicionar una respuesta disminuida a los antígenos de las vacunas: la desnutrición, tan frecuente en estos niños, la dificultad en el amamantamiento, la displasia broncopulmonar, el tratamiento prolongado con esteroides, las lesiones del sistema nervioso central, etc⁹.

La morbimortalidad por infecciones es mayor en los niños prematuros, lo que se debe en parte a complicaciones propias de la prematurez, como displasia broncopulmonar, ventrículomegalia, hernias y apneas, entre otras, y en parte a que su sistema inmune tiene un desarrollo incompleto, tanto por la escasa transferencia de anticuerpos maternos como por el retraso en la colonización del tracto gastrointestinal ^{2,3}.

El transporte de anticuerpos se realiza mediante un mecanismo activo que depende de la configuración molecular; por esta razón la inmunidad tipo IgG es el principal componente de la inmunidad humoral. Los prematuros tienen menos anticuerpos que los niños de término debido a que en ellos la transferencia normal de IgG, que se inicia a las 26 semanas de edad gestacional para llegar a una concentración de anticuerpos en el feto similar a la materna a las 34 semanas, se encuentra limitada, lo que afecta especialmente a los anticuerpos contra sarampión, rubéola y poliomielitis¹².

Por otra parte el niño prematuro es más susceptible a infecciones por las características de su sistema respiratorio, que favorece el desarrollo de infecciones respiratorias bajas y

aumenta la frecuencia de complicaciones y hospitalizaciones, especialmente en niños con membrana hialina o displasia broncopulmonar. La vía aérea de los prematuros es de menor calibre y por lo tanto es más susceptible a la obstrucción, además los prematuros tienen menor reserva energética, por lo que caen fácilmente en insuficiencia respiratoria y la alta incidencia de displasia broncopulmonar los hace más susceptibles a desarrollar complicaciones frente a infecciones por virus respiratorio sincitial (VRS) y virus influenza; también tienen con mayor frecuencia episodios hipoxémicos, secuelas y muerte ⁴.

Otro aspecto importante es la adherencia a la vacunación del niño prematuro. En diversos estudios efectuados en el mundo se ha demostrado que el cumplimiento del programa de inmunizaciones en este grupo es subóptimo, sobre todo en los primeros seis meses, lo que se ha atribuido a: contraindicaciones temporales, presencia de infecciones intercurrentes, enfermedades crónicas secundarias a la prematuridad, como la displasia broncopulmonar, la elevada tasa de hospitalización a los dos meses de edad y el temor o desconocimiento por parte de los padres y del equipo médico acerca de la seguridad de las vacunas. Por esto es importante tener claro que la persistencia de síntomas de enfermedades crónicas no justifica el retraso en la indicación de la administración de vacunas en los prematuros¹⁶.

En un estudio publicado en *Pediatrics*, en marzo de 2009, se analizó la cobertura del esquema de vacunación en niños de muy bajo peso al nacimiento durante el primer año de vida, en una cohorte retrospectiva del sistema Kayser. Los autores separaron por grupos de peso al nacer a 127.833 niños: 120.048 de peso normal, 6.491 de bajo peso de nacimiento (1500 a 2499 g), 788 niños de muy bajo peso (1000 a 1499 g) y 506 niños de extremadamente bajo peso (<1.000 g). A los seis meses de edad se encontró retardo en la vacunación en 13 a 15% de los recién nacidos de bajo peso al nacer y en 17 a 33% de los recién nacidos de extremadamente bajo peso; a los doce meses la cifra fue 9 y 13% respectivamente. Se concluyó que a pesar de la recomendación de vacunar a la edad cronológica a los prematuros éstos son inmunizados en forma tardía, aunque al año de vida este retraso persiste sólo en los niños de peso extremadamente bajo al nacer ⁵. La respuesta inmunológica del RNPr es inmadura y la producción de anticuerpos en respuesta a las vacunas es inferior a la del RNT sobre todo frente al antígeno de *Haemophilus influenzae*

tipo b y hepatitis B. Sin embargo, al completar la primovacuna, casi todos los niños alcanzan concentraciones protectoras de anticuerpos frente a los diversos antígenos de las vacunas, consiguiendo una inmunidad suficiente para prevenir la enfermedad. La protección a largo plazo es similar a los RNT, a partir del segundo año de vida han adquirido la memoria inmunológica¹²⁻¹⁶⁻²⁰.

En general, frente a las diversas vacunas, los RNP no muestran diferencias significativas cuando se les compara con los RNT; si acaso, una menor tendencia a la aparición de fiebre, irritabilidad, somnolencia o pérdida de apetito. En los diversos estudios controlados, las diferentes vacunas se han mostrado seguras, aunque con una notable diferencia en la aparición de acontecimientos adversos graves, pero siempre atribuibles a la prematuridad y no a las vacunas.

En relación a los acontecimientos adversos postvacunación en los muy prematuros, desde los años 90, en los niños muy prematuros ingresados en las unidades neonatales, se ha relacionado la aparición o empeoramiento de diversos acontecimientos cardiorrespiratorios (ACR), como apneas, desaturaciones y bradicardias con la administración de las vacunas. La incidencia de ACR oscila entre el 13% y 47%, si bien no fueron graves y no tuvieron ningún impacto en la evolución clínica. En un reciente estudio aleatorizado en niños muy prematuros ingresados, que precisaban cuidado intensivo, a los que se les administró BCG, entre los 56-60 días de vida, no se encontraron diferencias en el número de ACR (16% vacunados vs 20% no vacunados). No se han encontrado diferencias entre las vacunas pentavalentes y hexavalentes, aunque la experiencia comunicada es escasa. 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 vacunación²⁰.

La vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) ha sido utilizada como prevención de la tuberculosis (Tb) en humanos desde 1921 y aproximadamente 100 millones de dosis por año son administradas en más de 100 países alrededor del mundo. El Programa Expandido de Inmunización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que la BCG sea administrada al recién nacido en una simple dosis, tan pronto como sea

posible después del nacimiento, en todas aquellas poblaciones en alto riesgo de contraer Tuberculosis²⁰.

Un meta-análisis de ensayos publicados de vacunación con BCG sugiere que la BCG tiene una efectividad del 50% en prevenir cualquier enfermedad por tuberculosis, un 64% de efectividad en evitar la meningitis tuberculosa y más de un 80% de efectividad contra la tuberculosis diseminada²¹.

Es conocida la menor adherencia del RNP a los programas de vacunación y están involucrados en este hecho tanto los pediatras como los neonatólogos. Se ha demostrado que la mayoría de las desviaciones del esquema de inmunizaciones se producen en los primeros 6 meses de vida, justo cuando se muestran más vulnerables. Informes recientes en EE. UU. y Alemania señalan que en los RNP las tasas de vacunación siguen siendo más bajas que en los RNT y sobre todo que la indicación de las vacunas se produce demasiado tarde y debido en la mayoría de las ocasiones al temor o desconocimiento sobre la seguridad y reactogenicidad de las mismas en estos niños. Por consiguiente, debe evitarse a toda costa cualquier mala praxis en su calendario de inmunizaciones²⁴⁻²⁵.

Si el niño está hospitalizado debe ser vacunado teniendo en cuenta su estabilidad clínica. Se considera estable cuando se encuentra en fase de crecimiento sostenido, sin necesidad de ventilación mecánica, terapia para infecciones graves o esteroidea, sin alteraciones metabólicas, cardiovasculares ni respiratorias significativas. En los niños de menos de 28 semanas de gestación es muy frecuente que presenten a esta edad, en el curso de su neumopatía crónica, diversos acontecimientos cardiorrespiratorios como apneas, desaturaciones o bradicardias, por lo que es difícil definir en ellos la estabilidad clínica. El niño no debe haber presentado apnea al menos 24 horas antes de la vacunación y debe mostrarse estable respecto al resto de acontecimientos cardiorrespiratorios. La vacunación puede de manera transitoria empeorar su curso clínico, reapareciendo o aumentando el número de apneas o incrementando las desaturaciones o bradicardias. Una fecha concreta para plantearse iniciar las inmunizaciones debe planearse, debe estar monitorizado y si está próxima el alta debe vacunarse 48 o 72 horas antes. Si la situación clínica se prolonga y el

niño cumple 4 meses ingresado, se tomarán las mismas precauciones. Si las circunstancias lo permiten se aconseja poner el niño al pecho o dar sacarosa oral durante la administración de las vacunas²³⁻²⁶.

Si la edad gestacional es mayor o igual a 32 semanas la BCG es recomendada y pueden ser vacunados al nacimiento; si es menor de 32 semanas, la vacunación no se debe diferir si el riesgo de exposición a la infección tuberculosa es alto²¹.

Tradicionalmente se considera que la BCG está contraindicada en recién nacidos prematuros menores de 2.000-2.500 g. porque en ellos se produciría una respuesta muy débil o no habría respuesta, sin embargo estudios recientes han demostrado que los prematuros con edad gestacional mayor de 32 semanas que se vacunan al nacer tienen una respuesta similar a la del recién nacido a término. En un estudio sobre vacunación con BCG en niños prematuros que se publicó en el año 2007⁴, se evaluó a 35 niños menores de 35 semanas de edad gestacional a quienes se les administró la vacuna BCG entre los dos y tres meses de vida y se les realizó un test de tuberculina entre las ocho y doce semanas después de la vacunación, se concluyó que la vacuna produce cicatriz BCG en alto porcentaje de los prematuros y en 57% de ellos la prueba PPD resulta positiva. La respuesta al test de tuberculina se relacionó directamente con la ganancia de peso posnatal en el niño pretérmino.

Con anterioridad ya otros trabajos sobre seguridad y eficacia de la vacunación con BCG en recién nacidos prematuros concluían que aunque la prematuridad en sí parece ser una causa probable para una menor respuesta inmune, los niños nacidos a partir de las 34 semanas pueden recibir con seguridad la vacuna BCG a los pocos días después del nacimiento⁵, que la respuesta es similar después de la vacunación con BCG en recién nacidos prematuros y a término⁶, o que incluso la vacunación con BCG de niños de bajo peso al nacer pueden tener un efecto beneficioso sobre la supervivencia que no se puede explicar por la protección contra la tuberculosis⁷.

Para obtener una alta cobertura, es importante vacunar lo antes posible. El retraso de la vacunación con BCG de bajo peso al nacer los niños podrían conducir a una menor cobertura.

Tabla 1. Esquema adaptado de las recomendaciones para la vacunación del prematuro.

Academia Americana de Pediatría 2003

Vacuna(s)	Edad y esquemas de vacunación
BCG ¹	Al nacer
Anti-Hib DTP2 ²	2, 4, 6 meses – refuerzo 18 meses vida
Anti-hepatitis B ³	0-1, 2-3, 6-7 meses o esquemas 2,4 y 6 meses
Anti-polio	2, 4, 6 y 18 meses
Tres vírica	Una dosis 12 meses
Anti varicela	Una dosis 12 meses
Anti-influenza	Anual desde 6 meses de vida
Anti-neumocócica conjugada	2, 4, 6 meses , refuerzo 12- 15 meses
Anti-hepatitis A ⁴	Dos dosis a partir de 2 años esquema 0 Y 6 meses.

¹Bacilo de Calmette Guerin: 80% de los países del mundo utiliza BCG al nacer. La recomendación es administrar la vacuna sólo después de que los niños han alcanzado más de 2.000 gr. Para esta recomendación, sólo existe evidencia tipo E (opinión de expertos).

²En Chile se utilizan vacunas anti-pertussis de células enteras. Para el refuerzo en el segundo año de vida se utiliza sólo DPT sin anti-H. influenzae tipo b (Hib). En E.U.A. y algunos países europeos se utilizan vacunas anti-pertussis Acelulares

³Los prematuros de menos de 2.000 gr requieren ajustar el esquema de inmunización dependiendo de la medición de antígeno de superficie (HBsAg) en la madre. Si la madre es HBsAg HB (+) o de condición desconocida, se debe usar 1 dosis de vacuna al nacer e inmunoglobulina hiperinmune (HBIG) antes de las 12 hrs de vida, en sitios de inyección diferentes. Si la madre es HBsAg HB (-) se debe administrar la primera dosis al mes o a los dos meses de vida ya que la respuesta inmune es superior con este esquema.

⁴ El esquema completo de vacunación anti-hepatitis A incluye dos dosis separadas por 6- 12 meses. En Chile está registrada para su uso a partir de los 24 meses de vida pero hay datos suficientes para su uso en niños sobre 1 año de edad.

Vacuna BCG: El nódulo es importante.

La edad es aproximada y está relacionada con el control o la aplicación de las vacunas correspondientes del Calendario Nacional.

La vacuna BCG confiere protección individual contra la diseminación hematógena de la primo-infección natural con el bacilo de Koch. Si el niño en contacto con un paciente bacilífero está bien vacunado tendrá menor probabilidad de presentar formas de tuberculosis debidas a la diseminación hematógena por el ingreso al organismo de bacilos virulentos. Para este efecto individual no importa el grado de cobertura de la población.²⁷ Por ello, para estimar la protección que confiere la BCG en la población vacunada es necesario realizar estudios de seguimiento de casos y controles. Este tipo de estudios, que estima la protección a partir de la característica de ser o no vacunado, o de los efectos (presencia de enfermedad), requieren el paso del tiempo entre la aplicación de la vacuna y el efecto protector. es imprescindible que cada uno de los recién nacidos según nuestros conocimientos actuales esté bien vacunado, esto significa que haya recibido la cantidad de bacilos formadores de colonias indispensables para interferir la bacilemia de la infección natural.²⁸

Significado del nódulo de BCG:

El primer ingreso natural de bacilos de Koch al organismo que produce infección (primoinfección) desarrolla un granuloma característico, desde allí los bacilos llegan a los ganglios linfáticos regionales (complejo primario) y al torrente sanguíneo (bacilemia) con siembra en distintos órganos donde los bacilos pueden ser eliminados, permanecer quiescentes o desarrollar la enfermedad, dependiendo del estado inmunitario del huésped.²⁸

La inyección intradérmica con dosificación exacta de la vacuna BCG, técnica preconizada por Wallgren (Suecia) en 1928, que mundial e históricamente, pasó a ser la más utilizada para esta vacunación. Debe producir una primoinfección controlada, es decir, un complejo primario local igual al de la primoinfección desde el punto de vista anatomopatológico, que por ser debida a bacilos menos virulentos, será de menor intensidad, al igual que la reacción

regional. La reacción local ante el ingreso de *Mycobacterium bovis* BCG por la inyección intradérmica de 0,1 ml de preparado vacunal debe aparecer entre los 15 y 45 días de aplicada. En algunas ocasiones y por distintas causas, no se forma el granuloma local generalmente debido a fallas en la vacunación– o se produce una lesión grave local, lesiones regionales u orgánicas graves o diseminación efectos colaterales no deseables.

La reacción ganglionar es una constante, aunque habitualmente no es palpable. Cuando se palpan ganglios es difícil saber si son normales o anormales. Sí son anormales cuando son visibles o supuran.²⁸⁻²⁹⁻³⁰

Evolución del nódulo:

Se analizarán los factores inherentes a: A) la sustancia inyectada; B) el huésped; C) la técnica de aplicación.

A) Sustancia inyectada

1. En primer término, depende de que se haya inyectado la vacuna
2. De la virulencia residual de la subcepa utilizada para la producción de la vacuna. A mayor virulencia mayor reacción.
3. De la tecnología de producción (y de reconstitución de la vacuna liofilizada): homogeneidad de la suspensión de la vacuna. Una suspensión no homogénea permitirá que las dosis aplicadas contengan distintas concentraciones de unidades formadoras de colonias (UFC).

4. De la viabilidad del producto final expresada en UFC/ml. El único método válido para medir la viabilidad es cultivar diluciones de la vacuna y contar las colonias desarrolladas.

La concentración bacilar, medida por turbidimetría, indica bacilos totales, entre los que hay vivos(UFC) y no viables (muertos). Estos últimos no contribuyen al desarrollo de inmunidad. De ahí la importancia de un correcto control de calidad de los lotes de vacuna, tanto interno (laboratorio de producción) como externo. La cantidad de UFC se reduce con la liofilización, pero esto está previsto en los métodos de producción.³⁰⁻³¹

La intensidad de la reacción local depende del número de bacilos inyectados que incluye no sólo a los bacilos vivos, sino también a los muertos (por deficiente calidad, por el tiempo transcurrido desde su elaboración o por la exposición a la luz o a la temperatura. Estos últimos sólo contribuyen a la reacción local. El aumento en la dosis inyectada aumenta el

tamaño de esta reacción. Según Hertzberg, “La masa (número total de bacilos) de la vacuna se relaciona con la reacción local que produce, no importa cuántos de esos bacilos sean formadores de colonias”. Puede existir granuloma local sin que la vacuna sea efectiva. Un ejemplo extremo fue la anatuberculina de Petraghani-Salvioli que contenía sólo bacilos muertos y producía reacciones locales mayores que el BCG.²⁸⁻³¹

Si en la producción de un lote de vacuna se intenta compensar la muerte bacilar en el proceso de liofilización aumentando excesivamente la concentración de bacilos, ese lote producirá mayores reacciones locales. Por ello, en el control de calidad se mide la concentración de bacilos viables (UFC/ml) y la concentración bacilar total (ambas comparativamente con una vacuna de referencia). Ello permite evaluar su viabilidad relativa. Los lotes que se desvíen significativamente de los valores estándar deben ser rechazados. Como este proceso es relativamente largo y los resultados suelen obtenerse a posterioridad de la utilización de la vacuna, lo que debe hacerse es evaluar la calidad de una Producción mediante controles realizados a una serie de lotes, previamente a la aceptación de una vacuna determinada. Desde luego, no son éstos los únicos controles a realizar. Posteriormente, se pueden controlar lotes al azar, para cerciorarse sobre la uniformidad de la calidad.³¹

Por todo lo anterior, el tamaño de la reacción local y el de la cicatriz vacunal se relacionan con la dosis y la concentración de bacilos BCG vivos o muertos de la vacuna y con el tipo de vacuna utilizada. Pero no hay correlación positiva en la respuesta tuberculínica con respecto al número de bacilos inoculados.

B) Huésped

1. ¿Cómo actúa la inmunidad del huésped? El estado de inmunodeficiencia celular aumenta la probabilidad de presentar complicaciones con la vacuna, tales como, en orden creciente, mayor reacción local aumento del diámetro, absceso frío, ulceración y fístula persistente, regional grandes adenopatías con supuración persistente o sistémica osteítis, meningitis o diseminación.³²⁻³³

2. ¿Influye la edad del niño? Aparte de los recién nacidos (RN), en quienes la lesión es menor en diámetro, Hertzberg no encontró influencia de la edad sobre el tamaño de la reacción local.²⁷

3. ¿A menor edad de gestación, menor reacción? Los estudios consultados sobre la respuesta vacunal en niños de 27 a 36 semanas de gestación vacunados al nacimiento, no son concluyentes en cuanto a la lesión local y la respuesta tuberculínica.

Como la respuesta de diferentes poblaciones a una misma vacuna puede variar, y lógicamente también puede haber variaciones en una misma población, cuando se cambia el origen, la subcepa de la vacuna, o aun cuando existen variaciones en la producción de lotes de un mismo origen, la OMS preconiza la realización, por parte de las autoridades nacionales de control, de estudios clínicos periódicos en niños con alguno de los lotes de las vacunas utilizadas en la población, para controlar las respuestas local y tuberculínica. Se recomienda un lote por año en al menos 100 niños tuberculínonegativos.²⁹⁻³¹

C) Técnica de aplicación

Según Hertzberg,¹⁴ “Las reacciones locales mayores que lo normal tienen generalmente relación con el método de aplicación”. Cuando el volumen inyectado es mayor que lo estipulado, aumenta la reacción local o regional. En niños inmunocompetentes, la incidencia de grandes reacciones locales y la presencia de abscesos depende en general de la técnica de aplicación de la vacuna, mayor inóculo o inyección subcutánea o intramuscular.^{32,33}

¿Qué significa que no se desarrolle nódulo luego de la aplicación de la vacuna BCG?

Si se inyecta una cantidad menor de la dosis, el nódulo será pequeño o en casos extremos en que la cantidad sea insuficiente o se inyecte aire (cuando no se ha purgado bien la jeringa), habrá ausencia de nódulo local. Si esto sucede, no habrá lesión primaria a partir de la cual se desarrolle la inmunidad; puede que este niño tenga reacción tuberculínica positiva que indica alergia (no sabemos si posterior a la inyección de la vacuna), pero no podemos afirmar que se produzca protección.

¿Qué significa estar bien vacunado?

La cicatriz vacunal BCG es el indicador objetivo de la vacunación, su presencia es indeleble (no se puede borrar o quitar), pero las causadas por dosis bajas, de pequeño tamaño, pueden llegar a desaparecer con el tiempo. El desarrollo de nódulo, posterior a la vacunación con BCG, no asegura vacunación correcta, pero su ausencia indica que no hubo buena vacunación. Como fuera comentado, la reacción tuberculínica no tiene relación con el número de bacilos inyectados, y la intensidad de la reacción local a la vacuna depende del número de bacilos, de su virulencia, de la homogeneidad y de las características técnicas de la vacuna, además de contar la técnica de aplicación.²⁷⁻³⁰

Esto implica que la reacción local y la afección de los ganglios regionales pueden mostrar una amplia gama de intensidad, dentro de lo que se considera el curso de la infección primaria por BCG.³¹

El examen de la zona de vacunación, no sólo ocular sino también palpatorio, nos indicará la presencia o no de nódulo en el sitio de inyección. Si existe certificado y no se ve ni palpa nódulo, es importante averiguar:

1. Si han pasado 45-60 días de vacunado, si no es así citar para volver a evaluar.
2. Si han pasado 60 o más días, observar el certificado y registrar dónde y quién lo vacunó para que, cuando se repita el mismo lugar o personal de salud, se pueda implementar la evaluación y supervisión docente del equipo de ese vacunatorio.
3. Si a pesar del certificado nunca fue vacunado, el conocer dónde se extendió el certificado y su registro, ayuda a tomar las medidas pertinentes la vacunación es una ley que permite proteger a un niño que no puede decidir.

Con respecto al niño:

1. Si no tiene nódulo luego de los 60 días, revacunarlo, sin realizar prueba tuberculínica y
2. Si nunca fue vacunado, vacunarlo. Todo esto parecerá muy trabajoso y complicado, pero una vez establecida la rutina, que por otra parte ya existía antes del cambio de la norma, no requiere mucha carga de trabajo, especialmente porque los brazos del niño deben desnudarse para colocar las vacunas correspondientes a la edad.²⁸

MATERIAL Y MÉTODO

1. Tipo de estudio:

Analítico de Cohorte.

2. Área de Estudio:

Servicio de Cuidados Intermedios Neonatales SCIN, Servicio de Pediatría. Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, León, Nicaragua.

3. Período de Estudio:

Octubre 2016 – Septiembre 2017.

4. Población de Estudio:

Todos los recién nacidos pretérmino mayor ó igual a 34 semanas de gestación al nacer ó semanas gestacional corregida, independientemente del peso, que ingresen al Servicio de Cuidados Intermedios Neonatales, SCIN, del hospital escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, HEODRA, León, Nicaragua, durante el período de estudio.

Esta población se organizará en dos grupos:

- Grupo 1 ó expuestos son aquellos niños que al momento de la aplicación de la vacuna BCG tenga un peso menor de 2000 gramos.
- Grupo 2 ó no expuestos son niños que al momento de la aplicación de la vacuna BCG tenga un peso de 2000 gramos o más.

Criterios de Inclusión:

- Recién nacidos pretérmino mayor ó igual a 34 semanas de gestación al nacer ó semanas gestacional corregida, independientemente del peso; clínicamente estable.

Criterios de Exclusión:

- Malformaciones congénitas del SNC.
- Cardiopatías Congénitas Complejas.
- Genitales ambiguos.
- Falta de monitorización 24 horas antes y 48 horas después de la inmunización.
- Neonato clínicamente inestable.
- Neonato en soporte ventilatorio (ventilación mecánica, CPAP, O2 por catéter nasal).
- Neonato con episodios de apnea, bradicardia y desaturación 24 horas antes de la aplicación de la vacuna.
- Neonato que presente en ese momento comorbilidades como: Neumonía, Bronquiolitis, Sepsis, Hemorragia Intraventricular, Síndrome de aspiración por meconio, Enfermedad Membrana Hialina, Cardiopatías Congénitas No complejas descompensada.
- Neonatos quienes han o reciben esteroides en dosis $\geq 2\text{mg/kg/día}$, o en dosis menores por más de 14 días.
- Todo Neonato, hijo de madre (tutor) que no acepte participar en el estudio.
- Paciente que no acuda a cita al tercer mes de haberse aplicado la vacuna.

5. Fuente:

Se recolectarán datos mediante fuente Primaria mediante la observación durante la estancia hospitalaria y seguimiento del paciente en estudio.

6. Procesamiento de recolección de Datos:

Se enviará Solicitud de Autorización para realizar el presente trabajo investigativo a Director del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y comité de Ética Médica. Luego de tener una Autorización, primero se seleccionará a paciente ingresado en la sala de SCIN que sea parte de la población de estudio, estable y cumpla criterios para la aplicación de la vacuna BCG, se pedirá previa autorización a la madre mediante consentimiento informado, luego se procederá a aplicar la vacuna BCG por enfermería, se le colocará al paciente saturómetro permanente y se vigilará si presenta eventos cardio-respiratorios secundarios a la vacunación por un período de 48 horas; estos mismos se citarán al cumplir

3 meses de vida, a la consulta externa de Neonatología ahí se les observará si se formó cicatriz de BCG. Se anotarán en ficha de recolección de datos las mediciones y/o reacciones adversas a la vacuna.

7. Análisis de Datos:

Los datos serán procesados y analizados utilizando el paquete estadístico SPSS en su versión 20 para Windows. Se analizarán las características generales de los niños comparativo por grupo según peso.

Se evaluará la respuesta cardio-respiratoria del niño al momento de la aplicación de la vacuna, a las 12 horas, a las 24 y 48 horas de aplicada la vacuna. Para ello se medirá el promedio y la desviación estándar de los valores de la frecuencia cardíaca, Frecuencia Respiratoria y Saturación de oxígeno. Estos resultados se plasmarán en cuadros y gráficos.

Se Estimaré el Riesgo Relativo, de la aparición de cicatriz post-vacunal en niños con peso menor de 2000g en relación con los niños de 2000g y más. Se usará como prueba de significancia estadística el intervalo del RR con 95% de confianza.

8. Operacionalización de Variables:

Variable	Definición operacional	Indicador	Escala
Edad gestacional al nacimiento	Término Médico que se utiliza para describir tiempo que ha transcurrido durante la gestación (tiempo medido desde la concepción y el nacimiento).	Capurro	Semanas.
Peso al nacimiento	Es el peso que se realiza posterior al nacimiento.	Balanza	Gramos
Sexo.	Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.	Objetivo	Femenino Masculino
Edad al momento de la inmunización	Tiempo que transcurre desde la concepción hasta el momento que se aplica la vacuna.	Capurro + días ó semanas de vida	Semanas

Historia de ventilación mecánica	Antecedente si fue sometido a respirador artificial para suplir ó colaborar con la función respiratoria.		Sí No
Historia de enfermedad pulmonar crónica.	Antecedente de diagnóstico de Displasia Broncopulmonar.	Necesidad de oxigenoterapia por más de 30 días.	Sí No
Eventos cardio-respiratorios pre-existentes	Antecedente de un suceso de apnea, bradicardia y/o Desaturación.	Auscultación Cardíaca, frecuencia respiratoria y saturómetro.	Sí No Cuánto, medido en Latidos por minuto, frecuencia respiratoria por minuto y Porcentaje de Saturación de oxígeno.
Monitoreo de posterior a la Vacunación de BCG	Período de vigilancia por parte del personal de salud responsable de la sala de SCIN a recién nacidos en estudio durante 48 horas posteriores a la vacunación.	Observación Medición de Frecuencia Cardíaca, Frecuencia Respiratoria y Porcentaje de Saturación de Oxígeno.	Latidos por minuto, frecuencia respiratoria por minuto y Porcentaje de Saturación de Oxígeno en cuatro momentos: 0 hora, 12 horas, 24 horas y 48 horas posterior a la vacunación.
Terapia con Oxígeno	Necesidad de apoyo ventilatorio.		Sí No Tipo de terapia
Terapia con teofilina	Uso de tratamiento con Xantina estimulante del sistema nervioso central y efecto broncodilatadora	Objetivo	Sí No Días
Hemorragia peri o interventricular	Sangrado dentro de las cavidades de los ventrículos cerebrales.	Ultrasonido	Sí No Grado
Uso de corticoides	Uso de sustancias anti-inflamatorias.		Sí No

			Días Cúal
Enfermedad de Membrana Hialina	Antecedente de síndrome de dificultad respiratoria evidenciado por radiografía.	Radiografía	Sí No Grado
Retardo del Crecimiento Intra-uterino	Trastorno en que el feto tiene un tamaño menor al previsto para la cantidad de semanas de gestación.	Tablas de Fenton	Sí Disarmónico Armónico No
Septicemia	Antecedente de Infección sanguínea.	Hemocultivo Positivo y Clínica	Sí No Tratamiento recibido
Score de Apgar	Test rápido que se realiza al recién nacido para obtener una valoración de cinco parámetros sobre el estado general del neonato, al 1er y 5 to minuto de vida.	Puntuación del Test Apgar	Número
Leucomalacia Periventricular	Es la muerte ó el daño y el reblandecimiento de la sustancia blanca alrededor de los ventrículos cerebrales.	TAC cráneo	Sí No
Parto Simple ó Múltiple	Número de niños en un embarazo.	Ultrasonido	Simple Múltiple
Formación de la cicatriz vacunal de la BCG al 3er mes de la vacunación.	Marca que se forma en el lugar donde se ha aplicado la vacuna (brazo Izquierdo) reconocido internacionalmente.	Observación	Sí No

DEFINICIÓN DE EVENTOS CARDIO-RESPIRATORIOS

1. Apnea: cese de la respiración ≥ 20 segundos.
2. Bradicardia: FC ≤ 100 latidos por minuto, por un período de tiempo ≥ 20 segundos. Adicionalmente se clasificó la bradicardia como moderada si la FC era < 80 latidos lpm, y severa si la FC era < 60 lpm, aún si la recuperación de la FC era espontánea.

3. Desaturación: disminución de la saturación de O₂ $\leq 88\%$. Adicionalmente se clasificó la desaturación como moderada si era $< 60\%$, y severa si era $< 40\%$, aún si la recuperación era espontánea.
4. La intensidad de los eventos respiratorios se clasifica en como leves, moderados y severos, sobre la base de la necesidad de intervenir y el tipo de soporte respiratoria brindado.
 - ✓ Leves: cuando la resolución es espontánea
 - ✓ Moderadas: cuando responde a estimulación táctil, o a la administración de O₂ a flujo bajo (< 5 litros por minuto) o a CPAP nasal (P^o < 5 cms de H₂O)
 - ✓ Severa: cuando se necesitó proporcionar VPP por bolsa y máscara o por bolsa y tubo, con o sin compresiones torácicas y adrenalina.

DEFINICIÓN DE APNEA POSINMUNIZACIÓN CON BCG

Aquella que ocurre de 0-48 horas post-vacunación con BCG.

APLICACIÓN DE LA VACUNA BCG.

Se aplicará BCG 0.1ml, en brazo Izquierdo, vía Intradérmica.

ASPECTOS ÉTICOS:

Se solicitará a Director Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello permiso para la revisión de expedientes clínicos, y se pedirá consentimiento informado a Padres ó Tutor del Paciente para la aplicación de BCG.

A las madres de los pacientes se les proporcionará explicación sobre la importancia de la aplicación de la vacuna BCG a sus pacientes, haciendo de su conocimiento los beneficios que traería para su hijo y para el servicio de neonatología y del HEODRA en su conjunto.

Se les explicará que podrán retirarse de la investigación en el momento que lo decidan, además que cualquier complicación y/o circunstancia que apareciera durante la realización del estudio que tenga que ver con este, se les proporcionara la ayuda requerida.

Además se le informará que se guardará sigilo en cada caso, en lo referente a no hacer mención del nombre del bebé o de sus padres e igualmente el número de expediente clínico.

También se les informará que con la investigación y los resultados obtenidos, se logrará

mayor cobertura con la aplicación de BCG con un cambio de prácticas médicas de vacunación en nuestra población.

RESULTADOS

Durante el período en estudio de 12 meses, comprendido de Octubre 2016 a Septiembre 2017; se estudiaron un total de 102 pacientes prematuros mayores de 34 semanas ingresados a la Sala de Cuidados Intermedios del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, donde fueron seleccionados teniendo en cuenta los criterios de Inclusión y Exclusión.

Se dividieron en dos grupos: 1er grupo ó expuestos menores de 2000g y 2do Grupo ó no expuestos mayores ó iguales a 2000g. Según la semana gestacional al nacer los recién nacidos prematuros menores a 2000g la mayoría fueron prematuros Tardíos entre la edad de 34 – 36 6/7 en un 66.7%, y la minoría con 33.3% correspondiendo a prematuros Moderados entre la semana 28 – 33 6/7. Coincidiendo con sus pares mayores ó iguales de 2000g entre las semanas 34 – 36 6/7 un porcentaje de 96.7% y sólo el 3.3% entre la edad de 28 – 33 6/7. Ver Anexos, cuadro 1.

Referente al sexo, el Grupo menores a 2000g predominando el sexo femenino con 52.4% sobre el sexo Masculino con 47.6%. El grupo mayores ó iguales a 2000g predominó el sexo Masculino con 51.7% y el sexo femenino un porcentaje de 48.3%. Ver Anexos, cuadro 1.

Según el número de Parto en el grupo expuesto (<2000g) el 76.2% fue parto Simple y el 23.8% Múltiple y el grupo no expuesto (> ó = 2000g) 70% fue parto Simple y el 30% parto Múltiple. Ver Anexos, cuadro 1.

Respecto a la Edad del momento de la vacunación con BCG, en el grupo menores a 2000g el 47.6% se aplicó la vacuna entre las edades de 34 – 34 6/7 y poco más de la mitad con un 52.4% entre las semanas 35 – 36 6/7. En los mayores ó igual a 2000g el 33.3% se vacunó entre la edad de 34 – 34 6/7 y el 66.7% entre la edad de 35 – 36 6/7. Ver Anexos, cuadro 1.

Se les llevó un monitoreo de signos vitales por 48 horas (desde el momento que se aplicó vacuna hasta las 48 horas posteriores), midiendo frecuencia cardíaca, frecuencia

respiratoria y saturación de oxígeno, divididos en cuatro momentos (1er momento: momento al aplicar la vacuna, 2do momento: 12 horas posterior a la aplicación, 3er momento: 24 horas posteriores y 4to momento: a las 48 horas de la aplicación). Ver Anexos, cuadro 2, Gráfica 1,2,3.

Durante el primer Momento: en el grupo Expuesto (<2000g) mantuvo una frecuencia cardíaca con media de 141.79 latidos por minuto con DS (desviación estándar) de 6.3, frecuencia respiratoria una media de 48.26 respiraciones por minuto con DS de 4.6 y saturación de oxígeno con una media de 98.43% y DS de 0.5. En el grupo no expuesto (> ó = 2000g) mantuvo una media en frecuencia cardíaca de 143 latidos por minuto y DS de 6.5, una media en frecuencia respiratoria de 49.65 respiraciones por minuto con DS de 5.3 y saturación de oxígeno con media de 98.23% y DS 0.9. Ver Anexos, cuadro 2.

En el 2do momento: El grupo expuesto manteniendo una media de frecuencia cardíaca de 139.33 latidos por minutos con DS 14.9, frecuencia respiratoria una media de 47.93 respiraciones por minuto con DS 3.9 y saturación de oxígeno una media de 95.52% con DS de 9.8. En el grupo no expuesto presentando una media de frecuencia cardíaca de 141.60 latidos por minuto y DS 8.7, frecuencia respiratoria una media de 49.65 respiraciones por minuto con DS 4.7 y saturación de oxígeno una media de 97.27% con DS 6.2. Ver Anexos, cuadro 2.

En el 3er momento de vigilancia: presentando el grupo 1 ó expuesto frecuencia cardíaca con media de 140.95 latidos por minuto con DS 5.6, una media de frecuencia respiratoria de 48.71 con DS de 5.4 y saturación de oxígeno con media de 97.50% con DS 5.5. y en el grupo 2 ó no expuesto una frecuencia cardíaca de 142.97 latidos por minuto con DS de 6.1, una media en frecuencia respiratoria de 48.47 con DS de 4.4 y saturación de oxígeno media de 98.48% y DS de 1.0. Ver Anexos, cuadro 2.

Durante el 4to momento: encontrándose en el grupo expuesto una media de 143.10 latidos por minuto de frecuencia cardíaca con DS 6.9, 48.17 respiraciones por minuto en frecuencia respiratoria con DS 3.8 y saturación de oxígeno de 98.05% con DS de 3.7. Y en el grupo no expuesto una media en frecuencia cardíaca de 143.12 latidos por minuto con DS de 6.9, media de frecuencia respiratoria de 50.5 respiraciones por minuto DS 4.6 y saturación de oxígeno con media de 98.35% con DS de 0.9. Ver Anexos, cuadro 2.

Formando la cicatriz vacunal en el grupo expuesto el 97.6% y del grupo no expuesto el 98.3%, no formándose sólo el 2.4% y 1.7% respectivamente. Con un RR de 0.993; IC Intervalo del RR con 95% de confianza = 0.937 – 1.052. Y Valor de P de la Chí cuadrada de Mantel y Haenzel = 0.640. Ver Anexos, cuadro 3.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS:

La edad al nacer que predominó en ambos grupos (expuestos y no expuestos) fueron los prematuros Tardíos entre las edades de 34 – 36 6/7; con predominio del sexo femenino en el grupo 1 y predominando el sexo masculino en el grupo 2. Sin embargo esto sin tener mayor significancia según estudios similares.

Ambos grupos en su mayoría fueron parto Simple. El mayor porcentaje de edad al momento de la vacunación fue de 35 – 36 6/7 en ambos grupos. En este momento donde el recién nacido prematuro ya está capacitado inmunológicamente para responder ante un estímulo y ser capaz de desencadenar una reacción.

Durante el período de vigilancia por 48 horas post-vacunación donde se evaluó en cuatro momentos frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno. Comparándose ambos grupos no hubo variaciones significantes en cuanto a los signos vitales, manteniendo un comportamiento homogéneo durante todo el período de evaluación; con frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno con una media promedio en rangos considerados normales en este grupo de edad.

Podemos destacar con el estudio que la vacunación con BCG en los prematuros mayor ó igual a 34 semanas gestacional al nacer ó edad gestacional corregida independientemente del peso puede aplicarse de manera segura, con baja ó nula probabilidad de presentar algún Evento Cardiorrespiratorio durante 48 horas posterior a la vacunación, sin poner en riesgo la vida del neonato. Estos resultados coincidiendo con datos estadísticos de otros estudios realizados en países con características similares a las condiciones de nuestro País, los cuales concluyen que el prematuro mayor ó igual a 34 semanas de gestación se puede vacunar con seguridad sin riesgo de presentar eventos cardio-respiratorios.

Tanto como los prematuros menores de 2000g y los mayores ó iguales a 2000g formaron la cicatriz vacunal casi en su totalidad. Con un RR (Riesgo Relativo) de 0.993 por lo que con éste resultado se comprueba la hipótesis del presente trabajo investigativo. Siendo los

prematuros mayores ó igual a 34 semanas gestacional ó edad gestacional corregida con peso menor a 2000g, es igual de segura y eficaz comparada con la de sus pares con peso mayor ó igual de 2000g.

La evidencia proveída en este estudio puede servir de estímulo al Ministerio de Salud de nuestro País para realizar otros estudios experimentales con una población mayor, en distintas zonas y/o regiones del País para tener estadísticas basadas en evidencia y así ampliar la cobertura del biológico de la BCG en niños de mayor vulnerabilidad para enfermedades inmuno-prevenibles y así evitar el retraso de otras vacunas del Programa Ampliado de Inmunizaciones.

CONCLUSIONES:

Los resultados de este estudio sugieren que la aplicación de BCG a prematuros mayores ó igual a 34 semanas de gestación al nacer ó semanas gestacional corregida independientemente del peso, puede de ser vacunado con la misma seguridad y eficacia que el recién nacido con peso mayor ó igual de 2000 g (según la Norma PAI – MINSA Nicaragua) sin poner en riesgo la vida del neonato.

El recién Nacido mayor ó igual a 34 semanas de gestación ó edad gestacional corregida está en condición Inmunológica para recibir la vacuna de BCG y en capacidad de responder con la formación de la cicatriz vacunal.

RECOMENDACIONES:

A MINSA:

1. Capacitar al personal de Salud, incluyendo médicos internos, sociales, generales, enfermeras titulares y auxiliares en cuanto al cálculo de las semanas gestacional para que ésta sea una herramienta básica que nos guíe para valorar si un recién nacido puede ser vacunado con BCG y así proteger a los neonatos más vulnerables para enfermedades inmunoprevenibles como son los prematuros, ampliar coberturas de la vacuna BCG en nuestro País y evitar el inasistencia y retraso del esquema de vacunación según el programa de vacunación.
2. Realizar más estudios experimentales en otras zonas del país con una muestra mayor de población para realizar una revisión y modificación de la norma del PAI en búsqueda de mayores coberturas de enfermedades inmunoprevenibles en beneficio de la población Nicaraguense, sin hacer exclusión de los niños más vulnerables como son los prematuros.
3. Invertir en equipos médicos como Saturómetros ya que éstos constituyen una herramienta muy importante para la evaluación clínica del paciente, como es el monitoreo del quinto signo vital como es la saturación de oxígeno.

A PERSONAL DE SALUD:

1. Vigilancia Estricta de los signos vitales a todo recién nacido prematuro mayor ó igual a 34 semanas al nacer ó corregida independientemente del peso, por un período mínimo de 48 horas posterior a la vacuna con BCG.
2. Prolongar la Vacunación con BCG al Prematuro mayor ó igual a 34 semanas que haya tenido antecedentes de episodios de apnea en un período de 24 horas previo a las vacuna.
3. Asegurarse de contar con equipo de reanimación completo ante cualquier evento Cardiorespiratorio antes de tomar la decisión de vacunar con BCG al Prematuro.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

BB de _____ Expediente _____

1. Edad gestacional al nacimiento (semanas completas). _____
2. Peso al nacimiento (en gramos). _____
3. Sexo. Femenino _____ Masculino _____
4. Edad al momento de la inmunización (semanas corregidas). _____
5. Peso al momento de la aplicación de la vacuna BCG (gramos) _____
6. Historia de ventilación mecánica (días). Sí _____ No _____
7. Antecedentes de Apneas: Si _____ No _____
Cuántos días antes de la aplicación a la vacuna _____
8. Historia de enfermedad pulmonar crónica (displasia bronco-pulmonar).
Si _____ No _____
9. Eventos cardio-respiratorios pre-existentes (apnea, desaturación, bradicardia).
Apnea: Leve _____ Moderada _____ Severa _____
Desaturaciones: Si _____ No _____ Cuánto _____
Bradicardia: Si _____ No _____ Cuánto _____
10. En el momento de la aplicación de la vacuna establecer:
Fecha de Aplicación _____ Hora de la Aplicación _____
FC _____ FR _____ SO₂ _____ T° _____ (al momento de la aplicación de la Vacuna)
FC _____ FR _____ SO₂ _____ To _____ (a las 12 hrs de la aplicación)
FC _____ FR _____ SO₂ _____ To _____ (a las 24 hrs de la aplicación)
FC _____ FR _____ SO₂ _____ To _____ (a las 48 hrs de la aplicación)
Tiene Terapia de Oxígeno: Si _____ No _____ Método Aplicado _____
11. Terapia con Aminofilina (días): Si _____ No _____

12. Terapia con teofilina (días). Si_____ No_____ Días_____
13. Hemorragia peri o interventricular (grado). Si_____ No_____ Grado_____ No se hizo Ultrasonido _____
14. Uso de Corticoides (días). Si_____ No_____ Días_____Cuál _____
15. Enfermedad de Membrana Hialina (grado). Si _____ No_____ Grado_____
16. Retardo del Crecimiento Intra-uterino. Si_____ Disarmónico _____ Armónico_____ No_____
17. Septicemia. Si_____ No_____ Terapia recibida:

18. Score de Apgar. _____
19. Leucomalasia peri-ventricular. Si_____ No_____
20. Parto simple_____ múltiple_____

CITA A CONSULTA EXTERNA (3er mes de Aplicación de la vacuna)

Formación de Cicatriz Vacunal: SI_____ NO_____

DEFINICIÓN DE EVENTOS CARDIO-RESPIRATORIOS

1. Apnea: cese de la respiración ≥ 20 segundos.
2. Bradicardia: FC ≤ 100 latidos por minuto, por un período de tiempo ≥ 20 segundos. Adicionalmente se clasificó la bradicardia como moderada si la FC era < 80 latidos lpm, y severa si la FC era < 60 lpm, aún si la recuperación de la FC era espontánea.
3. Desaturación: disminución de la saturación de O₂ $\leq 88\%$. Adicionalmente se clasificó la desaturación como moderada si era $< 60\%$, y severa si era $< 40\%$, aún si la recuperación era espontánea.
4. La intensidad de los eventos respiratorios se clasifica en como leves, moderados y severos, sobre la base de la necesidad de intervenir y el tipo de soporte respiratoria brindado.
 - Leves: cuando la resolución es espontánea
 - Moderadas: cuando responde a estimulación táctil, o a la administración de O₂ a flujo bajo (< 5 litros por minuto) o a CPAP nasal (Po < 5 cms de H₂O)
 - Severa: cuando se necesitó proporcionar VPP por bolsa y máscara o por bolsa y tubo, con o sin compresiones torácicas y adrenalina.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

INVITACIÓN A PARTICIPAR:

Le estamos invitando a que su hijo participe en un estudio de investigación titulado, **‘Eventos Cardio-respiratorios Post-vacunación con BCG en Neonatos Pretérminos ingresados a Sala de Cuidados Intermedios Neonatales del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello en el período comprendido Octubre 2016 – Septiembre 2017’**, conducida por la estudiante en la especialidad de pediatría: Dra. Elda Berenice Zeledón Orozco. Su decisión a participar es voluntaria y puede rehusar a formar parte del estudio. Si toma la decisión de participar o rehusar a formar parte de la investigación no cambiará los servicios médicos que están disponibles para usted por los médicos o su empleador.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Estamos realizando un estudio acerca de los eventos Cardio-respiratorios asociados a la aplicación de la vacuna BCG en Recién Nacidos Prematuros. Este estudio lo estamos realizando en el municipio de León, en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello en el servicio de Cuidados Intermedios Neonatales en los neonatos que tengan mayor de 34 semanas de Gestación al nacer ó semanas gestacional corregida al momento de la vacunación. El objetivo principal es obtener información que se usará para determinar la seguridad y eficacia de la aplicación de la BCG en niños prematuros, en edades de 34 semanas de edad gestacional al nacer ó edad gestacional corregida, independientemente del peso al nacer ó del peso al momento de la aplicación del biológico.

PROCEDIMIENTOS:

A todos los participantes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, se les aplicará la vacuna BCG, por una persona entrenada en la técnica y se les llenara una ficha de recolección de información. El procedimiento se realizará en el área de hospitalización en Sala de Cuidados Intermedios Neonatales. Posteriormente se vigilará en el recién nacido

signos vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, saturación de oxígeno) cada 6 horas y se colocará saturómetro permanente por un período de 48 horas post-vacunación vigilando estrechamente cualquier evento que presentara realizado por personal médico y personal de enfermería debidamente entrenados. Luego se citará al recién nacido al tercer mes de habersele aplicado la vacuna dando seguimiento por la consulta Externa y así determinar la eficacia de la vacunación mediante la aparición de la cicatriz en la BCG.

RIESGOS:

Los Eventos Cardio-respiratorios en Neonato Vacunado podría presentar lo siguiente:

1. Apnea: cese de la respiración ≥ 20 segundos.
2. Bradicardia: FC ≤ 100 latidos por minuto, por un período de tiempo ≥ 20 segundos.
3. Desaturación: disminución de la saturación de O₂ $\leq 88\%$.
4. La intensidad de los eventos respiratorios se clasifica en como leves, moderados y severos, sobre la base de la necesidad de intervenir y el tipo de soporte respiratoria brindado.
 - Leves: cuando la resolución es espontánea
 - Moderadas: cuando responde a estimulación táctil, o a la administración de O₂ a flujo bajo (< 5 litros por minuto) o a CPAP nasal (Po <5 cms de H₂O)
 - Severa: cuando se necesitó proporcionar VPP por bolsa y máscara o por bolsa y tubo, con o sin compresiones torácicas y adrenalina.

BENEFICIOS:

La participación de su hijo en este estudio determinar la seguridad y eficacia de la aplicación de la BCG en niños prematuros, mayores de 34 semanas de edad gestacional ó edad gestacional corregida, independientemente del peso al nacer al momento de la aplicación del biológico y así aportar evidencias a nuestro País para cambiar la política de vacunación con BCG en la población de recién nacidos pretérminos y así ampliar la cobertura de vacunación de enfermedades inmunoprevenibles, protegiendo a ésta población

susceptible a enfermedades y evitando esquema de vacunación retrasado en dicha población en estudio.

EN CASO DE LESIÓN:

El Recién Nacido que participe en el estudio presentara algún Evento Cardio-respiratorio se le brindará atención médica específica dependiendo del grado del evento por personal médico entrenado y especializado.

CONFIDENCIALIDAD:

El nombre de su hijo no aparecerá en ningún informe o publicación que pueda resultar del estudio. Cualquier información que se recoja durante este estudio permanecerá confidencial según la ley. Un número especial (o código) se usará para identificarlo en el estudio y sólo el investigador sabrá los datos básicos del paciente.

COSTOS, REEMBOLSO Y COMPENSACIÓN:

No habrá ningún gasto directo por su parte al formar parte en este estudio.

LAS FIRMAS:

Que su hijo forme parte de este estudio es su opción. Si usted firma este formulario significa que usted desea que su hijo forme parte en este estudio voluntariamente. Sólo firme abajo si usted entiende la información dada sobre la investigación y escoge que su hijo participe. Asegúrese que cualquier pregunta sea contestada y que usted entiende el estudio. Una copia de éste formulario de consentimiento que firmó se le dará a usted.

Nombre de la persona

Firma de la persona o huella dactilar

Fecha / hora

Responsable que acepto la participación del niño

Responsable investigador

Fecha/ hora

Cuadro 1. Características del recién nacido pretérmino en los que se evalúa la eficacia de la aplicación de la BCG según peso al momento de aplicación de la vacuna.

Variables	Peso al momento de la aplicación de la vacuna BCG (gramo)			
	Menor de 2000g		De 2000g a más	
	No.	%	No.	%
Edad gestacional al nacer				
• De 28 a 33 6/7 S	14	33.3	2	3.3
• De 34 a 36 6/7 S	28	66.7	58	96.7
Sexo				
• Femenino	22	52.4	29	48.3
• Masculino	20	47.6	31	51.7
Tipo de parto				
• Simple	32	76.2	42	70.0
• Múltiple	10	23.8	18	30.0
Edad al momento de aplicación de vacuna				
• De 34 a 34 6/7 S	20	47.6	20	33.3
• De 35 a 36 6/7 S	22	52.4	40	66.7
Total	42	100.0	60	100.0

Cuadro 2. Indicadores cardio respiratorios del recién nacido pretérmino en los que se evalúa la seguridad de la aplicación de la BCG según peso al momento de aplicación de la vacuna.

Indicadores	Promedios y desviación estándar en distintos momentos							
	Momento 0		12 horas		24 horas		48 horas	
	Prom.	DS	Prom.	DS	Prom.	DS	Prom.	DS
Frecuencia cardíaca								
• Menor a 1999	141.79	6.3	139.33	14.9	140.95	5.6	143.10	6.9
• De 2000 a más	143.22	6.5	141.60	8.7	142.97	6.1	143.12	5.2
Frecuencia respiratoria								
• Menor a 1999	48.26	4.6	47.93	3.9	48.71	5.4	48.17	3.8
• De 2000 a más	49.65	5.3	49.65	4.7	48.47	4.4	50.50	4.6
Saturación de oxígeno								
• Menor a 1999	98.43	0.5	95.52	9.8	97.50	5.5	98.05	3.7
• De 2000 a más	98.23	0.9	97.27	6.2	98.48	1.0	98.35	0.9

Gráfico 1. Promedio de la Frecuencia Cardíaca del recién nacido pretérmino en los que se evalúa la eficacia de la aplicación de la BCG según peso al momento de aplicación de la vacuna.

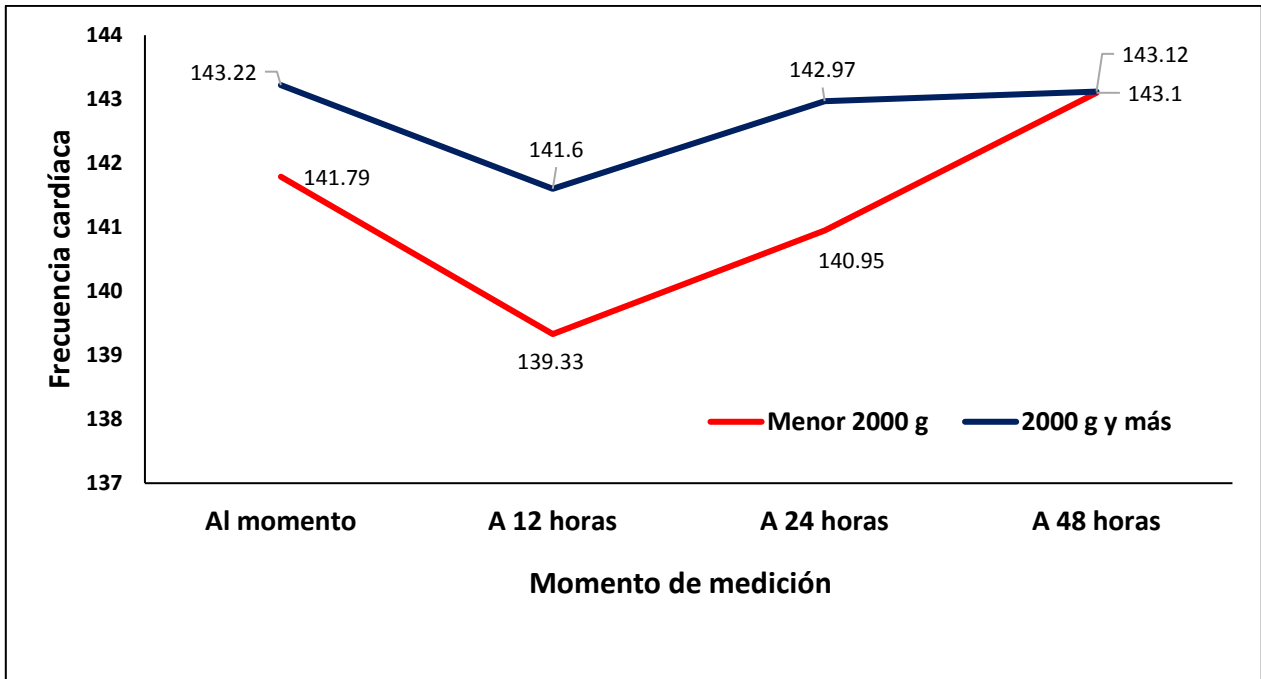


Gráfico 2. Promedio de la Frecuencia Respiratoria del recién nacido pretérmino en los que se evalúa la eficacia de la aplicación de la BCG según peso al momento de aplicación de la vacuna.

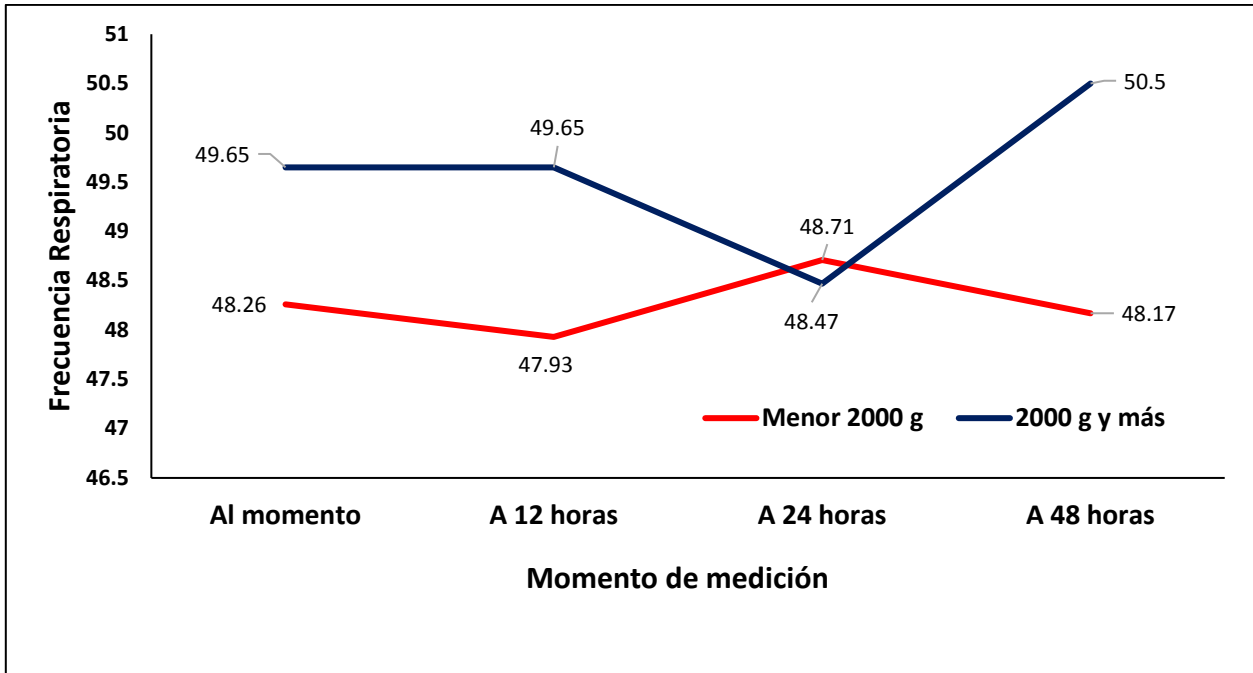
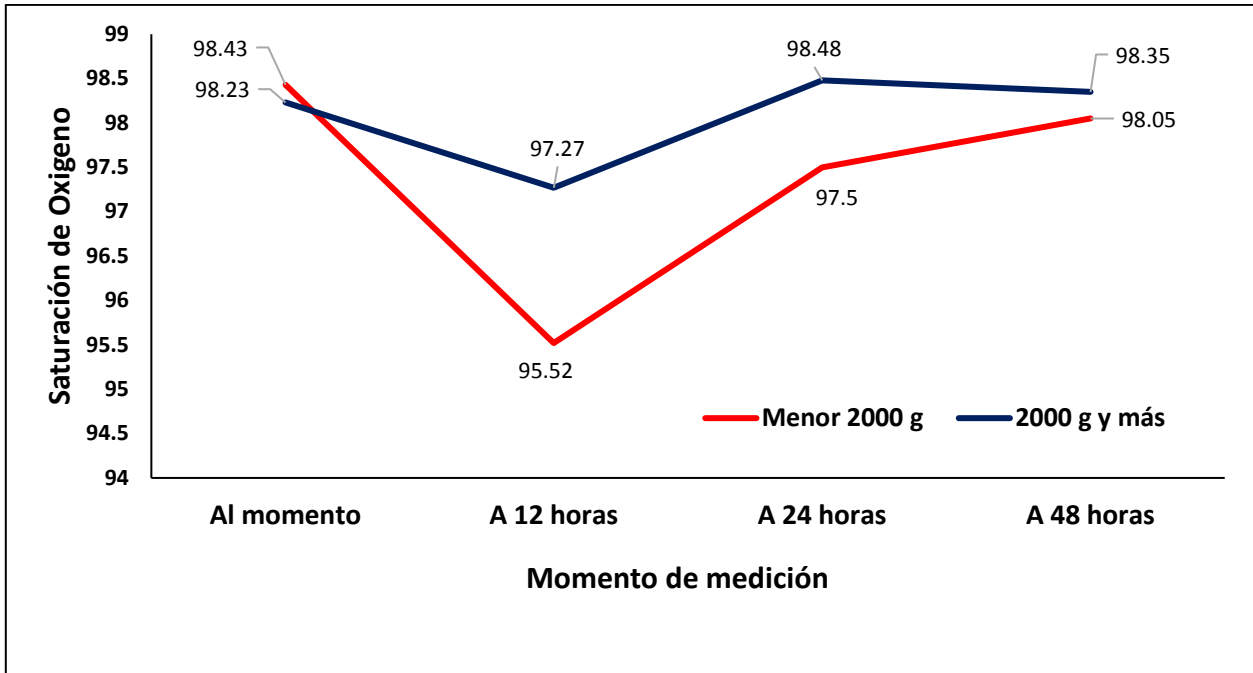


Gráfico 3. Promedio de la Saturación de Oxígeno del recién nacido pretérmino en los que se evalúa la eficacia de la aplicación de la BCG según peso al momento de aplicación de la vacuna.



Cuadro 3. Eficacia de la aplicación de la BCG en niños prematuros, en edades de 34 – 36 6/7 semanas de edad gestacional al nacer ó edad gestacional corregida, con peso menor o igual a 1999g al nacer o al momento de la aplicación del biológico en relación con sus pares con peso igual o mayor a 2000g.

Grupo poblacional	Formación de cicatriz vacunal			
	Si, se formó		No, no se formó	
	No.	%	No.	%
Menor de 2000g	41	97.6	1	2.4
2000g y más	59	98.3	1	1.7

RR = 0.993.

Intervalo del RR con 95% de confianza = 0.937 – 1.052

Valor de P de la Chí cuadrada de Mantel y Haenzel = 0.640

BIBLIOGRAFÍA

1. Méndez Echevarría, M.J. Mellado Peña**, F. Baquero Artigao*, M.J. García Miguel* Servicio de Pediatría General, *Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. **Servicio de Pediatría. Unidad de Enfermedades Infecciosas y Pediatría Tropical. Consejo al Niño Viajero y Vacunación Internacional. Hospital Carlos III. Madrid.
2. Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 2003;112(1):193–198.
3. Slack MH, Schapira C, Thwaites RJ, Andrews N, Schapira D. Acellular pertussis and meningococcal C vaccines: cardiorespiratory events in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2003;162(6):436–437.
4. Botham SJ, Isaacs D, Henderson-Smart DJ. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following DTPw and Hib immunization: a prospective study. *J Paediatr Child Health*. 1997;33(5):418–421.
5. 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(1):58–66.
6. Sanchez PJ, Lupton AR, Fisher L, Sumner J, Risser RC, Perlman JM. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr*. 1997;130(5):746–751.
7. Sen S, Cloete Y, Hassan K, Buss P. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr*. 2001;90(8):916–920
8. Botham SJ, Isaacs D. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following triple antigen immunization. *J Paediatr Child Health*. 1994;30(6):533–535.

9. OMS. La vacuna antituberculosa. Disponible en:
http://www.who.int/immunization/wer7904BCG_Jan04_position_paper_SP.pdf.

10. Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandroni R. Safety of DTaP-PV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine*. 2007;25(6):1036–1042.

11. Davis RL, Rubanowice D, Shinefield HR, et al. Immunization levels among premature and low-birth-weight infants and risk factors for delayed up-to-date immunization status. Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Group. *JAMA*. 1999;282:547–553.

12. McKechnie L, Finlay F. Uptake and timing of immunisations in preterm and term infants. *Prof Care Mother Child*. 1999;9:19–21.

13. Moyes C. Immunisation of preterm babies. *N Z Med J*. 1999;112:263–264.

14. Sedaghatian MR, Hashem F, Hossain MM. Bacille Calmette Guerin vaccination in pre-term infants. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2(8):679-82.

15. Negrete L, Vargas A. Response to Bacillus Calmette-Guérin vaccine in full-term and preterm infants. *American journal of perinatology*. 04/2007; 24(3):183-9.

16. Thayyil-Sudhan S, Kumar A, Singh M, Paul VK, Deorari AK. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81(1):4-6.

17. Adam R; Henrik J, May-Lill J, et al . Low Birth Weight Infants and Calmette-Guerin Bacillus Vaccination at Birth: Community Study from Guinea-Bissau *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;23 : 544-550

18. Okan F, Karagoz S, Nuhoglu A. Bacillus Calmette-Guerin vaccination in preterm infants. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2007; 10(12):1337-41.
19. 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;155:167–172.
20. Fine P E M, Carnerio I A M, Milstien J B, Clements C J. Issues related to the use of BCG in immunization programmes. WHO/V&B/99.23. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.
21. Colditz G A, Berkey C S, Mollester F, et al. Efficacy of BCG vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995;1: 29–35.
22. Van de Berg JP, Westerbeek EA, Van der Klis FR, Bebers GA, Van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: A review of the literature. *Early Hum Dev.* 2011; 87:67-72.
23. Ziegler B, Strassburg HM. Vaccination status in very and extremely preterm infants at the age of 2 years: a nationwide pilot analysis. *Klin Padiatr.* 2010; 222:243-7.
24. Healy CM. Immunization Strategies to Protect Preterm Infants. *NeoReviews.* 2010;11: 409 - 418.
25. Omeñaca F, García-Sicilia J, García-Corbeira P, Boceta R, Romero A, López G, Dal-Ré R. 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.

26. Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, et al. Antibody persistence and booster vaccination during the second and fifth of life in a cohort of children who were born prematurely. *Ped Infect Dis J.* 2007; 26:824-9.
27. Smith PG. Los estudios de casos y controles sobre la eficacia de la vacuna BCG en el niño. *Bol Int Union Tuberc Enf Resp (ed esp)* 1987; 62:77-80.
28. Calvette C, Domínguez G, de Irurzun RN. Evaluación del efecto protector de la vacunación con BCG. *Bol Of Sanit Panam* 1986; 100:300-8.
29. WHO. Programa de Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles. Elconocimiento actual de la tuberculosis 1993.
30. Sayago G, Naput I. Vacunación de Calmette y Guérin en niños del municipio de Córdoba. Primeros resultados (1937-38) VI Congreso Nacional de Medicina. Córdoba, 1938.
31. OMS. Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. Normas para la vacuna BCG desecada. 36° informe. Serie de informe técnico 745 OMS. Ginebra 1987.