

**Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Xochimilco**

**División de Ciencias Biológicas y de la Salud**

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica.

**Servicio Social**

Registro por Investigación

**Título**

**“Revisión sistemática de vacunas pediátricas en América Latina”**

Alumna: Jessica Alemán Vargas

Matrícula: 2193029731

Asesor: Dr. Juan Manuel Martínez Núñez



Fecha de inicio: 04 de diciembre de 2023

Fecha de término: 04 de junio 2024

# 1. Marco teórico.

## 1.1. Difteria y tétanos como problema de salud pública en México.

La difteria es una infección bacteriana provocada por *Corynebacterium diphtheriae* que presenta una sintomatología variable de leve a grave. En casos graves, el agente bacteriano produce una toxina que, al ingresar al torrente sanguíneo, desencadena inflamación o daño en músculo cardíaco y nervios, problemas renales y niveles bajos de plaquetas [1].

Anteriormente se le consideraba como una causa principal de morbi-mortalidad en infantes menores de 5 años. Durante el periodo de 1990-1997 se le atribuyó más de 150,000 casos y 5,000 decesos a nivel global [2]. Actualmente, la propagación de la difteria disminuyó en consecuencia a los programas de inmunización. De acuerdo con el Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) en México se reportaron 73 casos de difteria entre 1981 y 1991, notificando el último caso en 1991 [3]. En las últimas 3 décadas no ha habido reporte de casos de difteria en México [4].

Por su parte, el tétanos es una enfermedad infecciosa causada por las esporas de *Clostridium tetani*, que pueden encontrarse en cualquier parte, especialmente en el suelo, cenizas, heces y herramientas oxidadas. Las esporas tienen la capacidad de sobrevivir por años, resistir las altas temperaturas, la deshidratación y la exposición a agentes desinfectantes, asimismo, estas se introducen al organismo por heridas contaminadas, pacientes quemados, cirugías contaminadas o abortos sépticos [2].

El tétanos generalmente ocasiona rigidez muscular, espasmos tónicos y convulsiones. Las manifestaciones clínicas varían según la gravedad de la infección y pueden observarse en la Figura 1. Es una enfermedad comúnmente grave en recién nacidos y embarazadas que no han recibido inmunización, se denomina como “tétanos materno” cuando se padece durante el embarazo o en las 6 semanas después de este y “tétanos neonatal” cuando aparece en los primeros 28 días de vida [5].

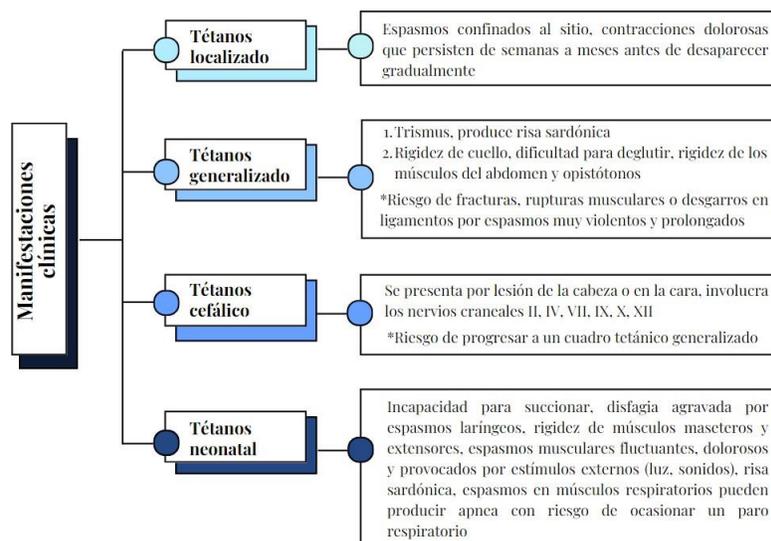


Figura1. Manifestaciones clínicas según el síndrome clínico tetánico. Fuente: Elaboración propia

En 2018 se registraron 25,000 defunciones de recién nacidos por tétanos neonatal a nivel global que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), representa una disminución del 97% con respecto al año 1988 (787,000 decesos de recién nacidos) y se le atribuye a la inmunización [5]. En México, entre los años 1990 y 2016 se reportaron 1,762 casos de tétanos en adultos, de los cuales el 18% se presentaron en mujeres y 50.4% en neonatos, con un comportamiento decreciente a través de los años tal como se observa en las tasas de incidencia (Figura 2), registrando la más alta en 1990 (6.3 casos por cada 100,000 neonatos) y la más baja en 2016 (0.1 por cada 100,000 neonatos) [2].

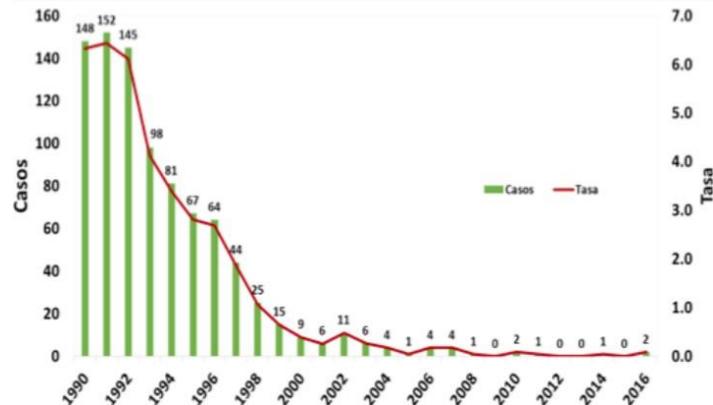


Figura 2. Casos e incidencia\* de Tétanos neonatal, México, 1990-2016. Fuente: SINAVE/DGE/SS. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Tétanos [2]. \*Por 100,000 habitantes.

Actualmente, se observan los resultados de los programas de inmunización reflejados en la disminución de casos de tétanos en México y en el carácter esporádico de los casos de tétanos neonatal. Lo anterior sugiere un escenario ventajoso debido a que los casos de tétanos graves (caracterizados por un periodo de incubación corto) presentan una tasa de letalidad del 80% y, aproximadamente, el 5-20% con secuelas neurológicas como retraso mental leve [2]. La OMS reporta un total 150 casos de tétanos en México durante 2017-2022, de los cuales 3 de ellos se presentaron en neonatos (Figura 3), manteniéndose una tasa de incidencia de 0 para los neonatos y variable en los casos totales: la más alta se observó en 2019 con 0.3 por cada 1,000,000 habitantes y la más baja para el año consecutivo con 0.1 por cada 1,000,000 habitantes [6].

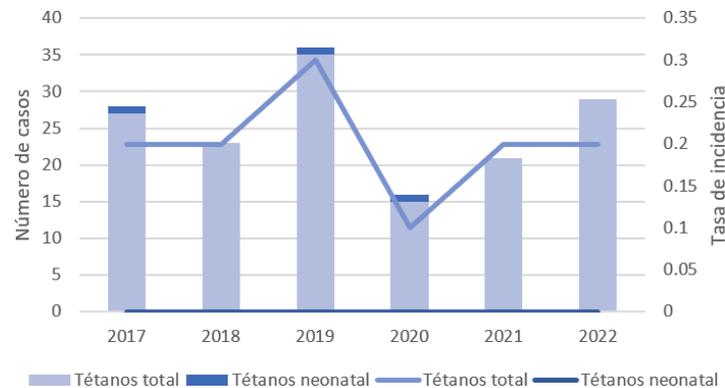


Figura 3. Casos e incidencia de tétanos en México durante el periodo 2017-2022. Fuente: World Health Organization [6]. \*Tasa de incidencia: Por 1,000,000 habitantes (total), Por 1,000 nacidos vivos (neonatal).

La problemática que representan ambos padecimientos infecciosos (difteria y tétanos) en materia de salud pública reside en la gravedad de las manifestaciones clínicas, las secuelas incapacitantes y el riesgo de fallecimiento. Aun cuando en México se facilita una cobertura de vacunación y servicios de atención prenatal, estos son limitados y centralizados a zonas específicas del territorio nacional [7]. Es una realidad que, para algunas regiones aisladas o periféricas, el nivel de atención a la salud es mínimo y a pesar de que se busque promover la prevención de la salud con los procesos de inmunización, existen factores externos que lo dificultan, como la seguridad de la región, las ideologías religiosas o comunitarias, la accesibilidad para el transporte de los insumos de salud, etc.

Por lo anterior, es necesario que el Sistema de Salud realice una vigilancia epidemiológica continua, que se incremente tanto la cobertura como la promoción de la vacunación puesto que ha llevado a la disminución de incidencias y defunciones por morbilidades infecciosas.

## **1.2. Las vacunas como prevención de la difteria y el tétanos pediátricos.**

El Sistema de Salud en México dirige un programa de vacunación universal contra enfermedades como la poliomielitis, difteria, sarampión, rubéola, tos ferina y tétanos, también conocidas como Enfermedades Prevenibles por Vacunación (EPV), con el objetivo de reducir la morbilidad en los infantes mexicanos [2].

La vacuna contra el tétanos posee preparaciones diferentes, por ejemplo, se encuentra en existencia la que contiene sólo toxoide tetánico (tipo I, para fines de este estudio), las que combinan el toxoide tetánico con el toxoide diftérico en diferentes dosis (tipo II), las que además de esta combinación poseen un componente de tos ferina (tipo III) y las que combinan a los tres agentes antes mencionados con uno o más componentes (tipo IV), como puede ser la vacuna contra la polio y/o contra *Haemophilus influenzae* [8].

Por otro lado, no se dispone de una vacuna que únicamente contenga el toxoide diftérico, en el programa de vacunación nacional se contempla la inmunización contra la difteria en combinación con el tétanos, por esta razón, no es recomendable administrar la vacuna que sólo contiene toxoide tetánico porque ambos antígenos requieren refuerzo periódico y es necesario armonizar la calendarización de la vacunación [8].

La OMS establece un esquema temporal para la vacuna con toxoide diftérico como el que se muestra en la Figura 4, a su vez, menciona que los calendarios de vacunación nacionales pueden ajustarse dentro de los límites de edad que traza en su esquema para que los programas puedan adaptarse acorde a la epidemiología local [9].

En el esquema nacional se contempla la administración de la vacuna pentavalente acelular (tipo IV) para la serie primaria a los 2, 4 y 6 meses de edad y para primer refuerzo a los 18 meses, el segundo refuerzo se indica con DPT (tipo III) a los 4 años y el tercer refuerzo con Td (tipo II) a los 11 años y a partir de los 15 años cada 10 años. La vacuna Tdpa (tipo III) sólo se indica dentro del esquema nacional para mujeres embarazadas de 20-32 SDG [10].

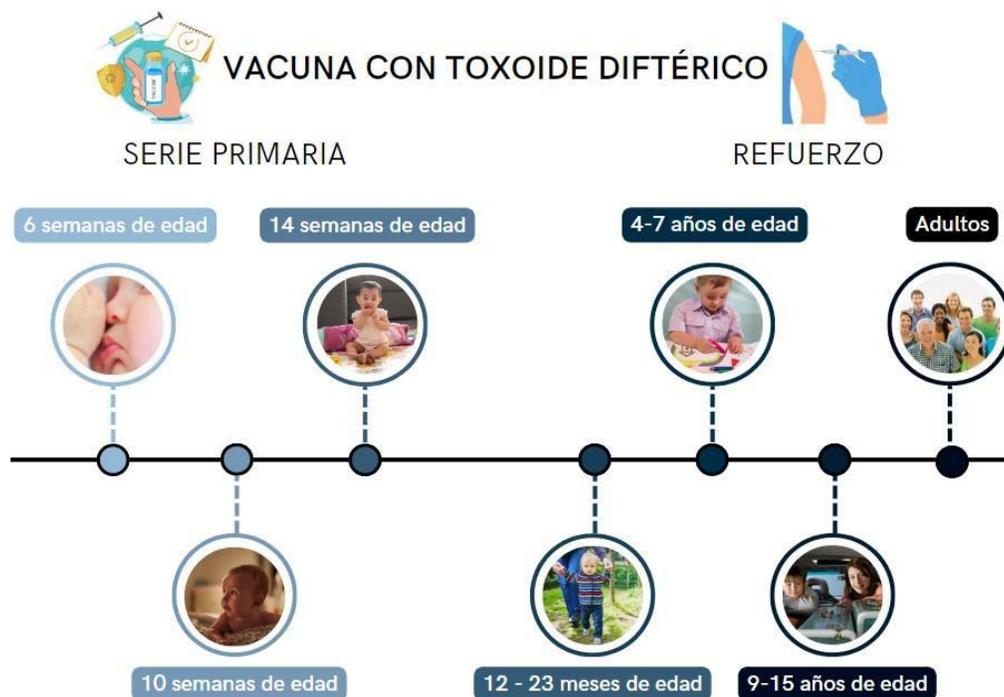


Figura 4. Calendarización de vacunas con toxoide diftérico, recomendaciones de la OMS. Elaboración propia [9]

Los resultados de implementar los programas de vacunación en México se han observado anteriormente en la disminución de casos de EPV. Por supuesto, existen enfermedades que pueden desencadenar la adquisición de inmunidad por exposición al agente causal de forma natural, sin embargo, el tétanos rara vez lo ha hecho, es ahí donde reside la importancia de prevenir mediante la administración de vacunas con toxoide tetánico, preferiblemente en preparaciones combinadas con toxoide diftérico. Para desarrollar niveles necesarios y persistentes de anticuerpos antitetánicos es imprescindible completar cinco dosis de vacunación antes de los 7 años, de esta forma la protección perdura hasta la adolescencia. De igual forma, es necesario recordar que los adultos deben obtener su dosis de refuerzo cada década para mantener la protección antitetánica [11].

### 1.3. La utilidad de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis en la búsqueda y síntesis de evidencia de la efectividad y seguridad de vacunas.

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis tienen su origen en el concepto de “medicina basada en evidencia” que, a su vez, tiene como objetivo la atención clínica de calidad fundamentada en la información confiable y actualizada, conocimiento sobre los procedimientos clínicos, uso de insumos, efectividad, seguridad, costos, políticas que los rigen, entre otras cuestiones que engloba la atención a la salud [12].

Cochrane y colaboradores definen la revisión sistemática como aquella que atiende a una pregunta empleando métodos sistemáticos para identificar, seleccionar y evaluar de forma crítica investigaciones de importancia, recopilando y analizando los datos que presentan. Cuando el análisis emplea técnicas estadísticas se habla de un metaanálisis que, resume e integra los resultados de los estudios incluidos en la revisión [13].

En las últimas décadas, la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis ha aumentado considerablemente [12] y se han posicionado en la cima de la pirámide que clasifica la calidad de la información científica. Sin embargo, no se encuentran exentos al sesgo y los errores de información, por esta razón, al ser un proceso largo y desafiante requiere de la búsqueda exhaustiva en la literatura, evaluación de riesgo de sesgo, validación de las estimaciones y causalidad y una organización recelosa desde el momento en el que se formula la pregunta de investigación hasta el análisis de los resultados [14].

De la misma manera, en las últimas décadas ha tomado fuerza el rechazo a las vacunas por parte de la población que, en consecuencia, ha desencadenado la reaparición de EPV que se creían haber eliminado en México, como el sarampión. El rechazo antes mencionado aparece y se mantiene por la difusión de información especulativa en la sociedad, lo que lleva a que los padres duden sobre la eficacia y seguridad de la inmunización, no vacunen a los infantes o en el mejor de los casos, a que busquen respuesta a sus dudas con los proveedores inmediatos de atención médica [15].

Por esta razón, es necesario que el personal sanitario posea información confiable y actualizada en cuestiones de seguridad específicas para responder las dudas que le planteen los padres o pacientes. La información que se ponga al alcance de los médicos debe estar basada en evidencia, ser crítica y concisa, de tal forma que sea una guía completa sobre los posibles Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) o el riesgo de éstos según las características de cada vacuna disponible en México. De este escenario, surge la importancia de realizar revisiones sistemáticas y metaanálisis que contribuyan a la difusión de información confiable, tanto a los miembros del equipo de salud como a la sociedad mexicana.

## **2. Objetivos.**

### **2.1. Objetivo general.**

Conducir una revisión sistemática de la literatura sobre los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) de las vacunas pediátricas para la difteria, tétanos y tos ferina solas o en combinación con otros antígenos en el contexto geográfico de América Latina.

### **2.2. Objetivos específicos.**

- Aprender a realizar una revisión sistemática de literatura acorde a las guías internacionales
- Sintetizar y analizar la información de mayor relevancia sobre las vacunas pediátricas para la difteria, tétanos y tos ferina solas o en combinación con otros antígenos en América Latina

### **3. Metodología.**

#### **3.1 Planteamiento de la pregunta PICO.**

Se describió la población, tipo de intervención y medición de resultados, así como los criterios de inclusión y exclusión para los estudios que consideran en la presente revisión sistemática.

##### **3.1.2 Tipo de estudio**

Se incluyeron estudios de tipo clínicos aleatorizados reportados entre el 2000 y la actualidad.

##### **3.1.2 Población.**

Neonatos y niños de 1 a 10 años en América Latina

##### **3.1.3 Tipo de intervención.**

Vacunas pediátricas para la difteria, tétanos y tos ferina solas o en combinación con otros antígenos

##### **3.1.4 Medición de resultados.**

Se realizó un análisis en términos de ESAVI's

#### **3.2 Estrategia de búsqueda**

La búsqueda se condujo en tres bases de datos electrónicas médicas de acuerdo con los criterios PRISMA y Cochrane Library. Asimismo, se revisó la bibliografía de los artículos encontrados con el objetivo de detectar otros artículos relevantes apropiados para su inclusión.

##### **3.2.1 Bases de datos electrónicas**

La búsqueda sistemática se realizó en las siguientes bases de datos:

- a) Lilacs (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud): Base de datos especializada en salud, con literatura de libre acceso de 26 países de América Latina y el Caribe. Contiene más de un millón de registros de artículos de revistas, tesis, documentos gubernamentales, anuales de congresos y libros.
- b) SciELO (Scientific Electronic Library Online): Repositorio multidisciplinario que difunde datos de investigación de artículos y revistas científicas y académicas de 17 países, en texto completo y de acceso abierto y gratuito. En México, el proyecto SciELO es desarrollada por la Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales de Información de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).
- c) PubMed: Base de datos, de acceso libre y especializada en ciencias de la salud, contiene más de 37 millones de citas y resúmenes de literatura biomédica. Se encuentra disponible al público en línea desde 1996, fue desarrollado y mantenido por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI), de los Institutos Nacionales de Salud (NIH).

### **3.2.2 Términos de búsqueda**

Los términos generales de búsqueda fueron los siguientes:

Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccines

Adverse effects

Vaccine Reactogenicity

Las construcciones generales de búsqueda fueron:

- (Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccines) AND (Adverse effects) (1,269 resultados)
- (Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccines) AND (Vaccine Reactogenicity) (302 resultados)

### **3.3 Criterios de inclusión y exclusión.**

Se incluyeron artículos:

- Que estudiaran neonatos y niños entre 1 y 10 años que habían recibido vacunas para la difteria, tétanos y tos ferina solas o en combinación con otros antígenos
- En idioma inglés, español y portugués
- Publicados del 2000 en adelante
- Que incluyeran datos sobre eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización y reactogenicidad
- Estudios clínicos y observacionales de cohortes

Se excluyeron:

- Estudios tipo revisiones

### **3.4 Colección de datos y análisis**

#### **3.4.1 Selección de estudios.**

Se condujo en dos fases de cribado: título y resumen, y texto completo, tras aplicar para cada una los criterios de inclusión y exclusión

#### **3.4.2 Extracción de datos**

La información de los artículos incluidos se extrajo y recolectó en una base de datos creada en Microsoft Excel. La extracción incluyó información acorde al diseño del estudio, características de la población, y los resultados medidos en relación con los ESAVIs.

#### **3.4.3 Análisis de los datos**

Los estudios seleccionados fueron sometidos a descripción detallada y se destacaron los resultados presentados de mayor relevancia.

#### **3.4.4 Análisis de resultados mediante combinación de datos y o metaanálisis**

Los resultados derivados de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión fueron analizados mediante combinación de datos simple.

## 4. Resultados.

### 4.1 Resultados de la búsqueda

Durante la revisión sistemática de la literatura (RSL) se identificaron 1,572 títulos, de los cuales 28 artículos cumplieron los criterios requeridos para su elección y únicamente 19 fueron seleccionados para la síntesis cuantitativa. La Figura 6 muestra el proceso y las fases de selección de la evidencia encontrada por cada base de datos y la Figura 7 señala las etapas de evaluación, cribado y elegibilidad para este estudio.

### 4.2 Estudios incluidos

Para la síntesis cuantitativa se incluyeron 19 artículos de los cuales 2 correspondían a estudios de vacunas tipo III (DTP), 14 de vacunas tipo IV (DTP +1-3 antígenos) y 3 estudiaron ambos tipos. En la Tabla 1 se enlistan los estudios antes mencionados y se desglosan las características de interés para la presente RSL.

### 4.3 Resultados de reactogenicidad a las vacunas tipo III y tipo IV extraídos de los estudios incluidos

Los datos extraídos sobre la reactogenicidad de las vacunas se presentan en las Tablas 2 y 3. En la Tabla 2 se desglosan los ESAVIs de naturaleza local que incluyen: dolor, enrojecimiento, hinchazón, inflamación, induración o endurecimiento, sensibilidad, eritema, edema y absceso. Por su parte, la Tabla 3 agrupa los ESAVIs de carácter sistémico que refieren: fiebre, calor, llanto, irritabilidad, somnolencia, episodio hipotónico-hiporreactivo (EHH), convulsiones, erupción o sarpullido, pérdida de apetito, anorexia, vómito y diarrea. En ambas tablas se encuentra descrita brevemente la vacuna estudiada, de tal forma que es identificable a qué tipo pertenece, y la edad en la que se administró.

De los 19 artículos incluidos en esta RSL, 15 estudiaron la vacunación primaria, es decir, se enfocaron en las primeras 3 dosis de inmunización con DPT a los 2, 4 y 6 meses, mientras que el estudio de las dosis de refuerzo, correspondiente a la inmunización de los 12 meses en adelante, se abordó en 8 artículos como se puede observar en la Figura 5. Finalmente, sólo 2 estudios agruparon su población sin especificar el tipo de dosis que recibe.



Figura 5. Estudios según la edad de administración de la vacuna

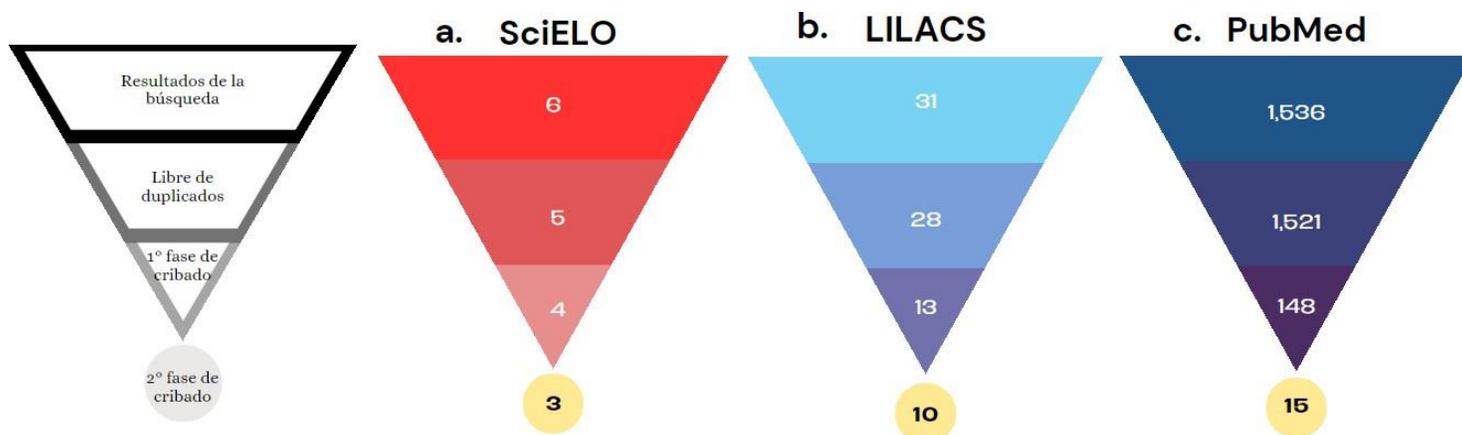


Figura 6. Embudos por base de datos

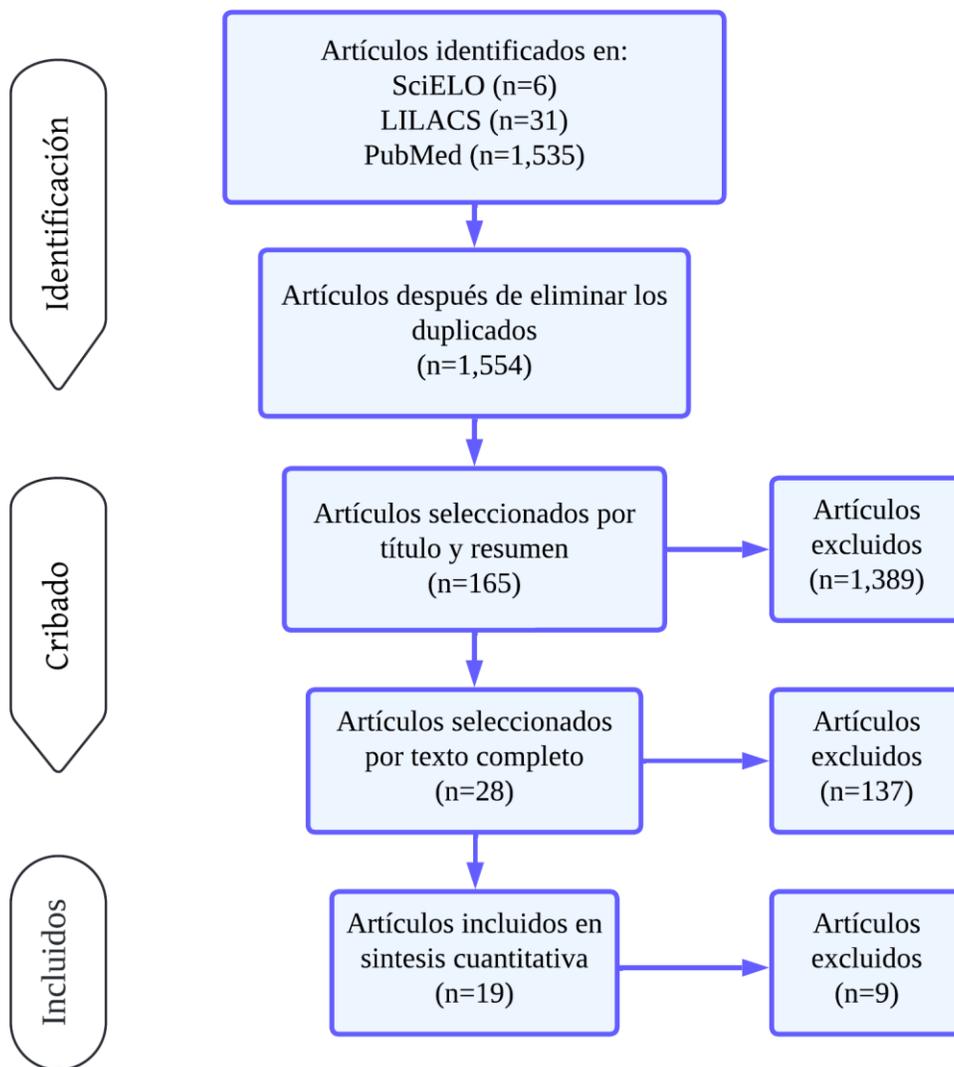


Figura 7. Flujo de cribado y selección de estudios

Tabla 1. Estudios incluidos en la extracción cuantitativa de datos y sus características

#	Autor	Año de publicación	Edad de la población	Tipo de vacuna	Descripción de la vacuna	Reporte de ESAVI
1	Abarca V, K., Cerda L, J. et al.	2009	18 meses - 4 años	III	DTP (sin especificaciones)	Número de reacciones adversas reportadas en Riesgo Relativo
2	Tregnaghi, M., López, P., et al.	2006	2, 4, 6, 18 y 24 meses	IV	Tritanrix: (DTP/HepB)	% de dosis que presentaron reacciones adversas
3	Faingezicht, I., Avila-Aguero, M. L., et al.	2002	2, 4, 6 y 15-18 meses	IV	Tritanrix: (DTP/HepB)	% de reacciones adversas reportadas
4	Martins, Reinaldo de Menezes; et al.	2008	42 días-3 meses	IV	Tetravalente (DTP/Hib), dos proveedores BM y GSK	Numero de reacciones adversas y % de dosis que presentaron eventos adversos
5	Freitas, F., Ramos Martin de Sato, H. K., et al.	2007	2, 4, 6, 15 meses y 5-6 años	III	DTP (sin especificaciones)	% de eventos adversos reportados por grupos de edad
6	Araújo, T. M., Carvalho, P., et al.	2007	< 1 año - 11 años	III y IV	DTP y tetravalente (sin especificaciones)	% de reacciones adversas reportadas por tipo de vacuna
7	Achucarro, C; Carpinelli, MM; et al.	2009	<24 meses	IV	QUINVAXEM (DTPw-HB/Hib) por Berna Biotech	% de síntomas de eventos adversos reportados por dosis administrada
8	Clemens, S. Costa; Azevedo, T., et al.	2003	6 - 14 meses	IV	DTPw/PRP-T, DTPw de dos proveedores: Instituto Butantan y GSK Biologicals	% de reacciones adversas reportadas por proveedor de la vacuna DTPw
9	Lopes SRC, Perin JLR, et al.	2018	<1 año - 9 años	III y IV	DTP y TETRA (DPT-Hib)	% de reacciones adversas reportadas por grupos de edad y tipo de vacuna
10	Macías M, Lanata CF, et al.	2012	2, 4 y 6 meses	IV	DTaP-IPVHep B-PRP-T	% de eventos adversos por dosis administrada

Tabla 1. Estudios incluidos en la extracción cuantitativa de datos y sus características (continuación)

#	Autor	Año de publicación	Edad de la población	Tipo de vacuna	Descripción de la vacuna	Reporte de ESAVI
11	Gentile A, Umido V, et al.	2011	6 semanas - 6 meses	IV	DTPw-HepB-Hib	% de eventos adversos por dosis administrada
12	López P, Rubiano L, et al.	2002	6 semanas - 6 meses	IV	Tritanrix: (DTPw-HepB/Hib)	% de síntomas reportados por dosis administrada
13	Santos JI, Martin A, et al.	2002	6 semanas - 18 meses	IV	DTPw-HB mezclado con Hib	% de eventos adversos por vacunación (dosis primaria y de refuerzo)
14	Riedemann S, Reinhardt G, et al.	2002	6 semanas - 18 meses	IV	Hiberix+Tritanrix-HB (DTPw-HB/Hib)	% de reacciones adversas por vacunación (dosis primaria y de refuerzo)
15	Aquino AG, Brito MG, et al.	2012	2, 4, 6 y 15-18 meses	IV	Infanrixhexa y DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	% de reacciones adversas por dosis (primaria y de refuerzo) y por tipo de vacuna (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o Infanrixhexa)
16	Tregnaghi MW, Zambrano B, Santos-Lima E.	2011	2, 4 y 6 meses	IV	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Sanofi Pasteur)	Incidencia en % de reacciones adversas por dosis administrada
17	Lagos R, Hoffenbach A, et al.	2005	11 semanas - 6 meses	IV	Hexavac: (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T)	% de eventos adversos por dosis administrada
18	Espinoza F, Tregnaghi M, et al.	2010	6 semanas - 24 meses	IV	DTPw-HBV/Hib (por GSK) y Tritanrix™-HBV/Hib	% de síntomas por dosis (primaria y de refuerzo) y por tipo de vacuna (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T o Tritanrix™-HBV/Hib)
19	Cunha MP, Dórea JG, et al.	2013	<10 años	III y IV	DTP y DTP/Hib (sin especificaciones)	% de eventos adversos reportados por tipo de vacuna

Tabla 2. Reactogenicidad a las vacunas DTP tipo III y tipo IV. Eventos locales.

#	Autor	Año	Datos de la vacuna	Edad administrada	Dolor	Enrojecimiento (%)	Hinchazón (%)	Inflamación (%)	Induración (%)	Sensibilidad (%)	Eritema (%)	Edema (%)	Absceso (%)	
1	Abarca V, K., Cerda L, J. et al.	2009	Vacuna DTP1	18 meses	-	-	-	11.56	-	-	-	-	-	
				4 años	-	-	-	18.42	-	-	-	-	-	
			Vacuna DTP2	18 meses	-	-	-	2.11	-	-	-	-	-	-
				4 año	-	-	-	3.43	-	-	-	-	-	-
2	Tregnaghi, M., López, P., et al.	2006	DTPw-HB/Hib	2, 4, 6 meses	56.33	35.21	33.80	-	-	-	-	-	-	
				18-24 meses	73.24	63.38	60.56	-	-	-	-	-	-	
3	Faingezicht, I., Avila-Aguerro, M. L., et al.	2002	DTPw-HB/Hib	2, 4, 6 meses	59.70	59.40	46.80	-	-	-	-	-	-	
4	Martins, Reinaldo de Menezes; et al.	2008	DTP/Hib por Bio-Manguinhos	2 meses	85.50	-	-	-	-	-	31.20	30.70	-	
				4 meses	74.20	-	-	-	-	28.00	26.60	-		
				6 meses	61.80	-	-	-	-	26.30	22.40	-		
			DTP/Hib por Glaxo Smith Kline	2 meses	84.80	-	-	-	-	29.90	32.20	-		
				4 meses	71.10	-	-	-	-	24.80	26.10	-		
				6 meses	57.50	-	-	-	-	21.80	18.00	-		
5	Freitas, F., Ramos Martin de Sato, H. K., et al.	2007	DTP	<7 meses	-	-	-	-	-	5.70	-	-	4.60	
				7 - 12 meses	-	-	-	-	-	7.00	-	-	7.80	
				>12 meses	-	-	-	-	-	7.80	-	-	7.10	
6	Araújo, T. M., Carvalho, P., et al.	2007	DTP-Hib	<1 año- 11 años	-	-	-	-	-	-	-	-	2.10	
			DTP	<1 año- 11 años	-	-	-	-	-	-	-	-	10.00	
7	Achucarro, C; Carpinelli, MM; et al.	2009	QUINVAXEM (DTPw-HB/Hib) por Berna Biotech	2 meses	30.00	20.00	17.00	-	-	-	-	-	-	
				4 meses	32.00	12.00	10.00	-	-	-	-	-	-	
				6 meses	12.00	10.00	5.00	-	-	-	-	-	-	

Tabla 2. Reactogenicidad a las vacunas DTP tipo III y tipo IV. Eventos locales. (Continuación)

#	Autor	Año	Datos de la vacuna	Edad administrada	Dolor	Enrojecimiento (%)	Hinchazón (%)	Inflamación (%)	Induración (%)	Sensibilidad (%)	Eritema (%)	Edema (%)	Absceso (%)	
8	Clemens, S. Costa; Azevedo, T., et al.	2003	DTPw/PRP-T por Instituto Butantan	2, 4 y 6 meses	43.00	36.00	31.00	-	-	-	-	-	-	
				DTPw/PRP-T por GSK Biologicals	2, 4 y 6 meses	60.00	38.00	34.00	-	-	-	-	-	-
9	Lopes SRC, Perin JLR, et al.	2018	DTP-Hib	<1 año	9.35	-	2.58	-	3.63	-	-	-	-	
				1-4 años	0.65	-	0.13	-	0.22	-	-	-	-	
				5-9 años	0.05	-	0.01	-	0.01	-	-	-	-	
			DTP	<1 año	0.97	-	0.18	-	0.29	-	-	-	-	0.16
				1-4 años	14.87	-	2.77	-	4.26	-	-	-	-	3.26
				5-9 años	7.98	-	0.71	-	1.33	-	-	-	-	1.13
10	Macías M, Lanata CF, et al.	2012	DTaP-IPVHep B-PRP-T	2 meses	59.00	-	10.70	-	-	-	17.40	-	-	
				4 meses	55.20	-	19.20	-	-	-	31.70	-	-	
				6 meses	39.10	-	30.10	-	-	-	44.20	-	-	
11	Gentile A, Umido V, et al.	2011	DTPw-HepB-Hib G1	2 meses	-	-	-	-	44.30	88.70	22.60	-	-	
				4 meses	-	-	-	-	38.80	75.70	24.30	-	-	
				6 meses	-	-	-	-	49.50	67.00	35.90	-	-	
			DTPw-HepB-Hib G2	2 meses	-	-	-	-	47.10	91.20	31.40	-	-	
				4 meses	-	-	-	-	36.60	78.20	26.70	-	-	
				6 meses	-	-	-	-	29.70	62.40	24.80	-	-	
12	López P, Rubiano L, et al.	2002	Tritanrix: (DTPw-HepB/Hib)	2 meses	45.70	31.00	17.20	-	-	-	-	-	-	
				4 meses	27.60	19.80	11.20	-	-	-	-	-	-	
				6 meses	33.60	22.40	14.70	-	-	-	-	-	-	

Tabla 2. Reactogenicidad a las vacunas DTP tipo III y tipo IV. Eventos locales. (Continuación)

#	Autor	Año	Datos de la vacuna	Edad administrada	Dolor	Enrojecimiento (%)	Hinchazón (%)	Inflamación (%)	Induración (%)	Sensibilidad (%)	Eritema (%)	Edema (%)	Absceso (%)
13	Santos JI, Martin A, et al.	2002	DTPw-HB mezclado con Hib	2, 4, 6 meses	61.80	32.90	31.20	-	-	-	-	-	-
				18 meses	70.80	36.00	37.10	-	-	-	-	-	-
14	Riedemann S, Reinhardt G, et al.	2002	Hiberix+Tritanrix-HB (DTPw-HB/Hib)	2, 4, 6 meses	17.90	12.30	9.90	-	-	-	-	-	-
15	Aquino AG, Brito MG, et al.	2012	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	2, 4 y 6 meses	89.70	-	44.10	-	-	-	57.30	-	-
				18 meses	71.10	-	23.30	-	-	-	51.90	-	-
			Infanrixhexa	2, 4 y 6 meses	82.80	-	37.60	-	-	-	48.40	-	-
				18 meses	70.80	-	31.00	-	-	-	55.80	-	-
16	Tregnaghi MW, Zambrano B, Santos-Lima E.	2011	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Sanofi Pasteur)	2 meses	62.70	-	31.20	-	45.00	-	38.60	-	-
				4 meses	46.00	-	29.10	-	40.70	-	45.70	-	-
				6 meses	42.00	-	33.30	-	41.70	-	47.70	-	-
17	Lagos R, Hoffenbach A, et al.	2005	Hexavac: (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T)	2 meses	-	3.30	9.50	-	-	-	-	-	-
				4 meses	-	12.50	19.90	-	-	-	-	-	-
				6 meses	-	18.80	25.10	-	-	-	-	-	-
18	Espinoza F, Tregnaghi M, et al.	2010	DTPw-HBV/Hib (por GSK)	2, 4 y 6 meses	73.40	53.10	51.10	-	-	-	-	-	-
				18-24 meses	90.30	48.70	64.60	-	-	-	-	-	-
			Tritanrix™-HBV/Hib	2, 4 y 6 meses	69.40	44.10	46.40	-	-	-	-	-	-
				18-24 meses	79.40	44.10	38.20	-	-	-	-	-	-
19	Cunha MP, Dórea JG, et al.	2013	DTP	<7 años	3.48	-	-	-	1.74	5.22	-	-	3.48
			DTP/Hib	<7 años	2.35	-	-	-	1.34	3.02	-	-	0.67



Tabla 3. Reactogenicidad a las vacunas DTP tipo III y tipo IV. Eventos sistémicos. (Continuación)

#	Autor	Año	Datos de la vacuna	Edad administrada	Fiebre (%)	Calor (%)	Llanto (%)	Irritabilidad (%)	Somnolencia (%)	EHH (%)	Convulsiones (%)	Erupción (%)	Pérdida de apetito (%)	Anorexia (%)	Vomito (%)	Diarrea (%)	
7	Achucarro, C; Carpinelli, MM; et al.	2009	QUINVAXEM (DTPw-HB/Hib) por Berna Biotech	2 meses	25.00	12.00	30.00	35.00	-	14.00	0.00	-	10.00	-	-	-	
				4 meses	17.00	7.00	25.00	32.00	-	14.00	0.00	-	5.00	-	-	-	
				6 meses	15.00	7.00	25.00	25.00	-	15.00	0.00	-	5.00	-	-	-	
8	Clemens, S. Costa; Azevedo, T., et al.	2003	DTPw/PRP-T por Instituto Butantan	2, 4 y 6 meses	40.00	-	-	35.00	21.00	-	-	-	9.00	-	-	-	
			DTPw/PRP-T por GSK Biologicals	2, 4 y 6 meses	49.00	-	-	48.00	17.00	-	-	-	18.00	-	-	-	
9	Lopes SRC, Perin JLR, et al.	2018	DTP-Hib	<1 año	28.72	-	-	-	-	30.32	10.07	2.37	-	-	-	-	
				1-4 años	2.69	-	-	-	-	2.86	1.87	0.25	-	-	-	-	
				5-9 años	0.11	-	-	-	-	0.14	0.10	0.02	-	-	-	-	
			DTP	<1 año	1.88	-	-	-	-	1.49	0.66	-	-	-	-	0.11	-
				1-4 años	21.10	-	-	-	-	10.28	8.34	-	-	-	-	2.26	-
				5-9 años	6.14	-	-	-	-	2.86	1.73	-	-	-	-	0.91	-
10	Macías M, Lanata CF, et al.	2012	DTaP-IPVHep B-PRP-T	2 meses	41.40	-	56.80	67.10	45.10	-	-	-	-	27.60	16.30	-	
				4 meses	50.10	-	53.50	59.30	30.00	-	-	-	-	24.30	11.30	-	
				6 meses	41.60	-	35.10	41.10	20.50	-	-	-	-	22.20	12.60	-	
11	Gentile A, Umido V, et al.	2011	DTPw-HepB-Hib G1	2 meses	22.60	-	0.90	85.80	46.20	-	-	1.90	-	-	5.70	17.00	
				4 meses	14.60	-	0.00	70.90	29.10	-	-	1.00	-	-	4.90	9.70	
				6 meses	23.30	-	0.00	67.00	19.40	-	-	6.80	-	-	7.80	8.70	
			DTPw-HepB-Hib G2	2 meses	28.40	-	0.00	87.30	48.00	-	-	2.00	-	-	8.80	9.80	
				4 meses	18.80	-	0.00	70.30	29.70	-	-	2.00	-	-	5.90	10.90	
				6 meses	28.70	-	0.00	57.40	27.70	-	-	0.00	-	-	6.90	6.90	
12	López P, Rubiano L, et al.	2002	Tritanrix: (DTPw-HepB/Hib)	2 meses	35.30	-	-	30.20	21.60	-	-	-	21.60	-	-	-	
				4 meses	27.60	-	-	19.80	16.40	-	-	-	14.70	-	-	-	
				6 meses	31.90	-	-	20.70	17.20	-	-	-	11.20	-	-	-	

Tabla 3. Reactogenicidad a las vacunas DTP tipo III y tipo IV. Eventos sistémicos. (Continuación)

#	Autor	Año	Datos de la vacuna	Edad administrada	Fiebre (%)	Calor (%)	Llanto (%)	Irritabilidad (%)	Somnolencia (%)	EHH (%)	Convulsiones (%)	Erupción (%)	Pérdida de apetito (%)	Anorexia (%)	Vomito (%)	Diarrea (%)
13	Santos JI, Martin A, et al.	2002	DTPw-HB mezclado con Hib	2, 4, 6 meses	49.90	-	-	63.30	-	-	-	-	-	-	-	-
				18 meses	59.60	-	-	66.30	-	-	-	-	-	-	-	-
14	Riedemann S, Reinhardt G, et al.	2002	Hiberix+Tritanrix-HB (DTPw-HB/Hib)	2, 4, 6 meses	32.70	-	-	30.20	14.80	-	-	-	6.80	-	2.50	1.90
				18 meses	31.50	-	-	17.10	2.90	-	-	-	-	2.90	-	0.00
15	Aquino AG, Brito MG, et al.	2012	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	2, 4 y 6 meses	44.60	-	67.20	82.20	43.40	-	-	-	-	39.50	33.80	-
				18 meses	11.50	-	35.20	62.40	22.90	-	-	-	-	37.00	16.90	-
			Infanrixhexa	2, 4 y 6 meses	36.30	-	54.80	75.80	33.10	-	-	-	-	33.10	29.30	-
				18 meses	19.50	-	37.20	66.40	29.20	-	-	-	-	37.20	16.80	-
16	Tregnaghi MW, Zambrano B, Santos-Lima E.	2011	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Sanofi Pasteur)	2 meses	37.30	-	48.90	51.80	46.00	-	-	-	-	25.10	18.00	21.90
				4 meses	31.50	-	34.40	42.70	28.80	-	-	-	-	22.50	11.30	16.90
				6 meses	33.00	-	26.00	38.30	28.30	-	-	-	-	26.70	14.00	11.00
17	Lagos R, Hoffenbach A, et al.	2005	Hexavac: (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T)	2 meses	24.20	-	-	17.70	8.20	-	-	-	0.50	-	1.90	-
				4 meses	53.60	-	-	35.00	3.50	-	-	-	0.20	-	1.90	-
				6 meses	54.40	-	-	40.70	3.20	-	-	-	0.80	-	3.40	-
18	Espinoza F, Tregnaghi M, et al.	2010	DTPw-HBV/Hib (por GSK)	2, 4 y 6 meses	56.90	-	-	67.00	44.30	-	-	-	29.90	-	-	-
				18-24 meses	70.80	-	-	71.70	39.80	-	-	-	42.50	-	-	-
			Tritanrix™-HBV/Hib	2, 4 y 6 meses	46.70	-	-	65.20	44.10	-	-	-	26.10	-	-	-
				18-24 meses	58.80	-	-	47.10	17.60	-	-	-	29.40	-	-	-
19	Cunha MP, Dórea JG, et al.	2013	DTP	<7 años	26.96	-	-	-	-	30.43	18.26	1.74	-	-	2.61	-
			DTP/Hib	<7 años	22.82	-	-	-	-	-	41.61	15.44	4.03	-	-	2.01

## 5. Discusión.

### 5.1 Comparación de la reactogenicidad entre las dosis primarias y de refuerzo

En el presente estudio se analizó la reactogenicidad entre la vacunación primaria, correspondiente a las primeras 3 dosis de vacunación con DTP a los 2, 4 y 6 meses, y las dosis de refuerzo, administradas desde los 12 meses hasta los 10 años. Con los datos de las Tablas 2 y 3 se realizó la comparación naïve para los eventos adversos siguientes: dolor, hinchazón, enrojecimiento, eritema, induración, sensibilidad, absceso, fiebre, somnolencia, irritabilidad, llanto, pérdida de apetito, anorexia, vómito, erupción, EHH y convulsiones.

#### 5.1.1 Eventos locales

En la Figura 8 se presenta la comparación naïve de la vacunación primaria vs las dosis de refuerzo en los eventos de dolor, hinchazón y enrojecimiento. Respecto al dolor se observan mejores resultados para las dosis de refuerzo con un promedio de 3.55% menor a la vacunación primaria. En términos de hinchazón, se presentan resultados similares con una diferencia de promedio de 1.70%, favoreciendo la vacunación primaria con respecto a las dosis de refuerzo. De igual manera, el enrojecimiento presentó mejores resultados para la vacunación primaria con promedio de 20.92% menor a las dosis de refuerzo.

En la figura 9 se presenta la comparación naïve en los eventos de eritema, induración, sensibilidad y absceso.

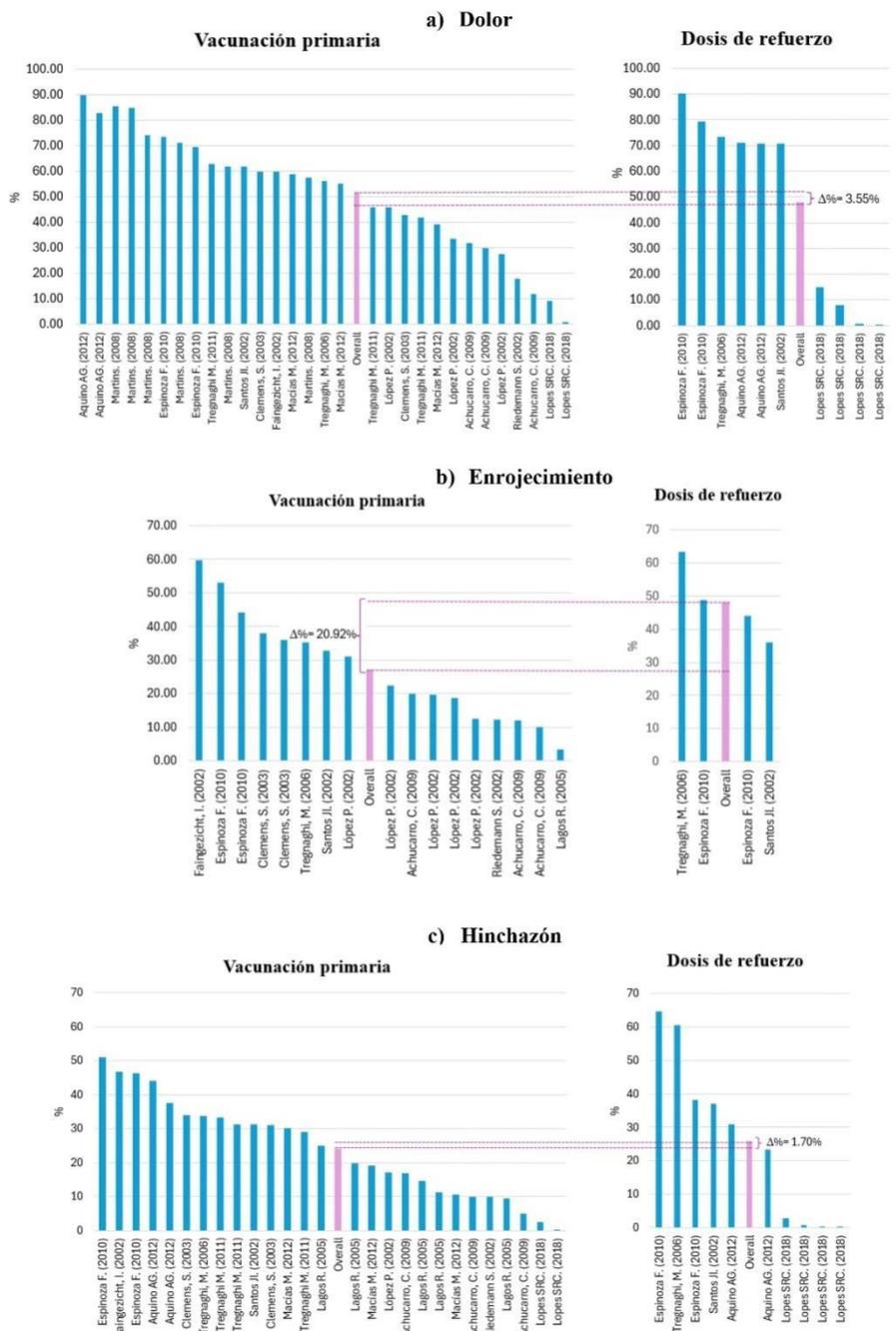


Figura 8. Eventos adversos locales. Comparación entre la vacunación primaria y las dosis de refuerzo. Incisos a-c.

En términos de eritema y absceso, los resultados favorecen la vacunación primaria con promedios de 20.92 y 2.44% menor que las dosis de refuerzo, respectivamente. Por el contrario, en los eventos de induración y sensibilidad resultan mejor las dosis de refuerzo al presentar promedios 33.85 y 59.59% menor a la vacunación primaria, respectivamente.

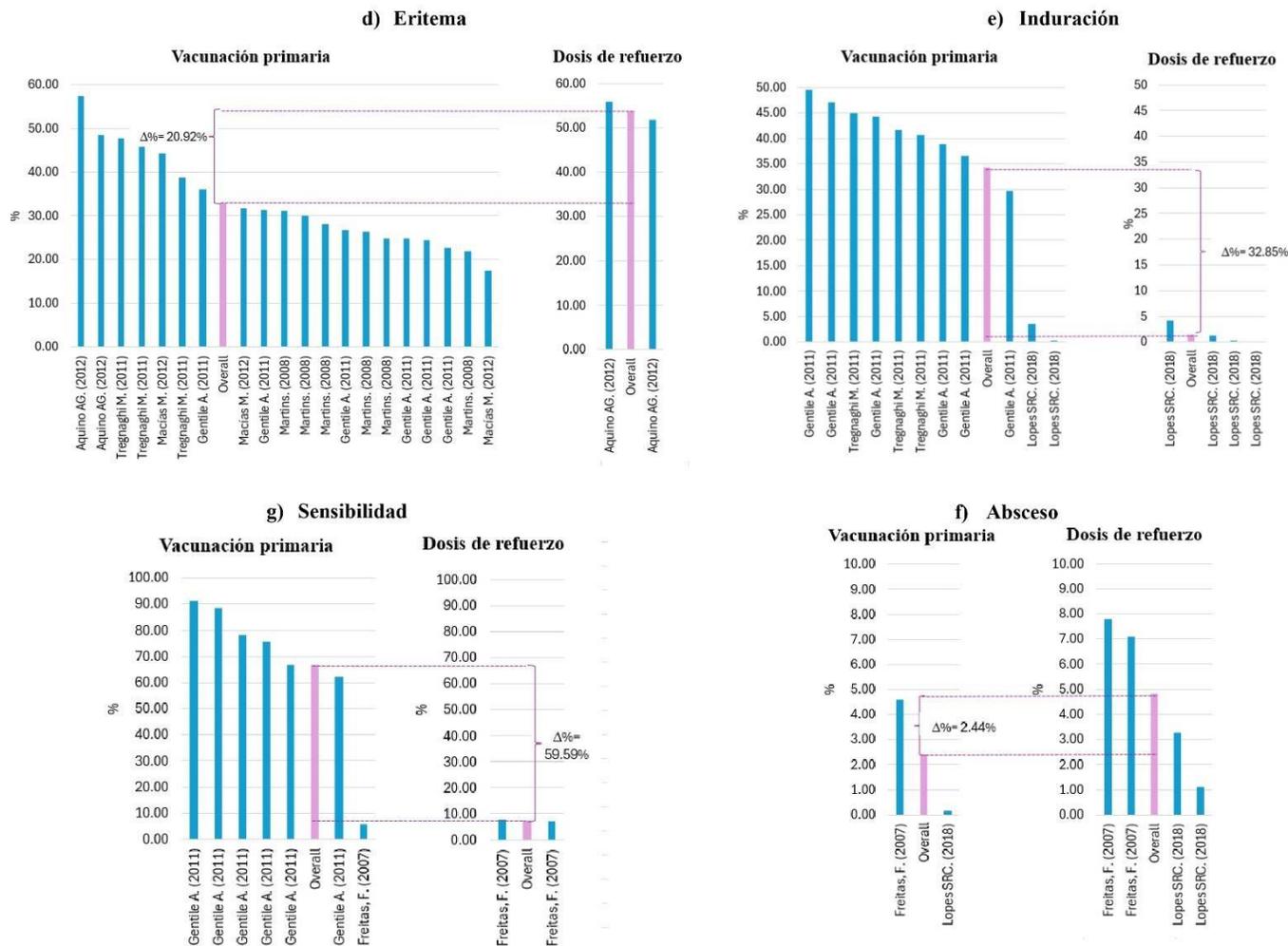


Figura 9. Eventos adversos locales. Comparación entre la vacunación primaria y las dosis de refuerzo. Incisos e-f.

### 5.1.2 Eventos sistémicos

En la Figura 10 se compara la vacunación primaria vs las dosis de refuerzo en los eventos de fiebre, somnolencia e irritabilidad. Hubo mejores resultados para las dosis de refuerzo en los datos fiebre y somnolencia, con promedios 6.40 y 7.60% menor a la vacunación primaria. En contraste, los datos de irritabilidad que favorecen a la vacunación primaria con un promedio 5.45% menor al de las dosis de refuerzo.

Por otra parte, la Figura 11 muestra la comparación naïve entre dosis para los eventos de llanto, pérdida de apetito, anorexia, vómito, erupción, episodio hipotónico-hiporreactivo y convulsiones.

Los datos presentados para llanto, erupción, episodio hipotónico-hiporreactivo y convulsiones se inclinan a favor de las dosis de refuerzo, al presentar promedios menores respecto a la vacunación primaria, con diferencias de 16.51% para llanto, 2.16% para erupción, 9.26% para EHH y 4.10% para convulsiones.

Por otro lado, no hubo diferencia significativa para el vómito, debido a que las dosis de refuerzo presentaron un de apenas 0.87% menor a la vacunación primaria.

Por el contrario, en términos de pérdida de apetito y anorexia, se favoreció la vacunación primaria con promedios de 17.46% y 12.92% menores a las dosis de refuerzo, respectivamente.

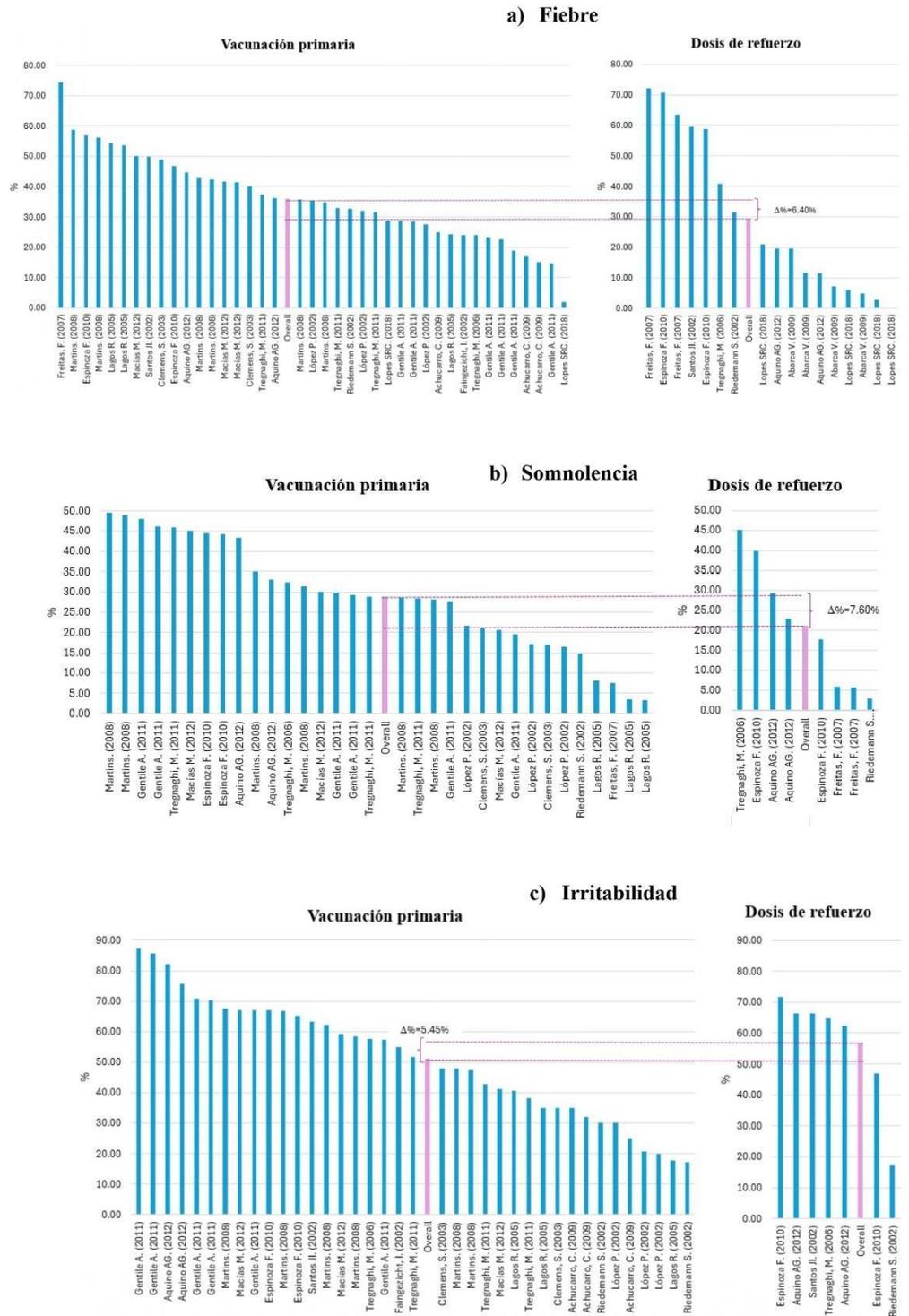


Figura 10. Eventos adversos sistémicos. Comparación entre la vacunación primaria y las dosis de refuerzo. Incisos a-c.



## **5.2 Comparación de reactogenicidad entre las vacunas tipo III y vacunas de tipo IV**

De la misma forma, con los datos de las Tablas 2 y 3 se analizó la reactogenicidad entre las vacunas tipo III (DTP) y tipo IV (DTP en combinación con 1-3 antígenos más) en distintos momentos de vacunación, ya sea primaria, de refuerzo o en ausencia de clasificación por edad de administración, así como también por cada evento en porcentajes totales.

### **5.2.1 Eventos locales**

En la Figura 12 se presenta el promedio en % de los ESAVIs locales reportados en los estudios incluidos. De los siete desenlaces clínicos, aquellos que presentaron promedios más altos para las vacunas tipo IV en comparación con las vacunas tipo III fueron dolor (52.68%), hinchazón (26.66%), induración (29.12%) y sensibilidad (66.60%). Asimismo, en términos de dolor e hinchazón los promedios más altos se relacionan a las dosis de refuerzo y, por el contrario, los datos de induración y sensibilidad presentan mayor promedio al momento de la vacunación primaria.

De los restantes tres desenlaces clínicos, los que sólo fueron reportados por estudios de vacunas tipo IV fueron enrojecimiento (31.09%) y eritema (34.84%), de manera que no se puede realizar la comparación con vacunas tipo III, e igualmente, ambos eventos presentan promedios más altos en la administración de dosis de refuerzo. Para el último evento adverso, los datos sobre abscesos señalan mayor promedio en las vacunas tipo III (4.69%) en comparación con las tipo IV (1.39%), siendo mayormente reportados por estudios que no clasificaron sus datos por momento de vacunación, es decir, que fueron vacunados dentro del rango de <1 – 10 años.

### **5.2.2 Eventos sistémicos**

Por otra parte, en la Figura 13 se muestran los promedios de ESAVIs sistémicos reportados en los estudios incluidos. De un total de diez desenlaces clínicos, los siete que presentaron promedios más altos para las vacunas tipo IV en comparación con las vacunas tipo III fueron fiebre (35.73%), somnolencia (28.89%), irritabilidad (51.85%), llanto (27.89%), vómito (9.13%), erupción (2.53%) y EHH (16.48%). Sin embargo, para identificar el mayor promedio según el momento de vacunación, existe mucha variación entre los reportes, por ejemplo, somnolencia y vómito presentan promedios mayores en la administración primaria, mientras irritabilidad y llanto lo hace en las dosis de refuerzo, además de considerar aquellos estudios con datos que no se encuentran clasificados por edad de administración, en donde los eventos de fiebre, erupción y EHH reportan promedios mayores.

En cuanto a los tres desenlaces clínicos restantes, pérdida de apetito (17.76%) y anorexia (25.79%) sólo exponen datos para las vacunas tipo IV, es decir, no es posible realizar la comparación con vacunas tipo III. De ambos eventos adversos es posible identificar que los promedios mayores se presentan en las dosis de refuerzo. Y finalmente, el último desenlace clínico, convulsiones, reporta un promedio mayor para las vacunas tipo III (6.98%) en comparación con las tipo IV (3.53%), principalmente en las tres primeras dosis del esquema de vacunación.

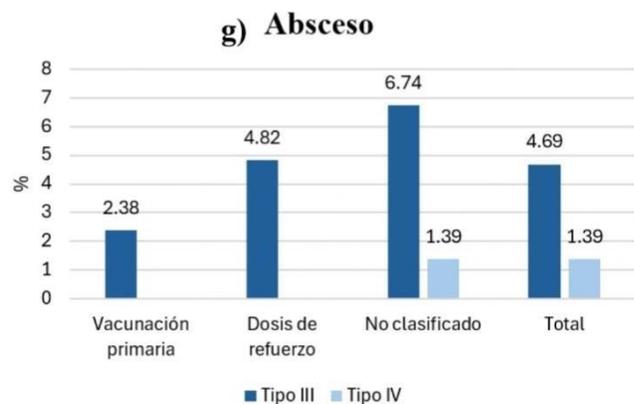
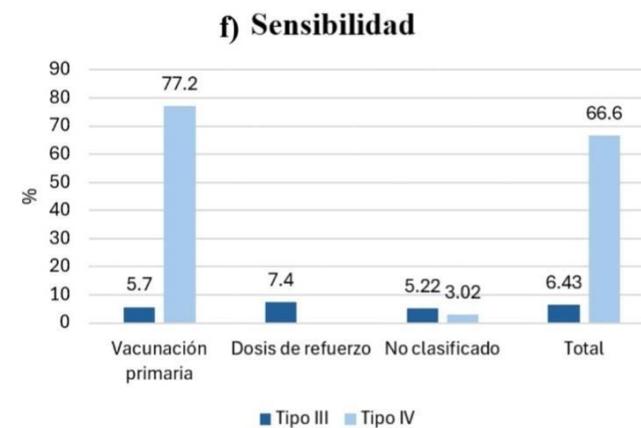
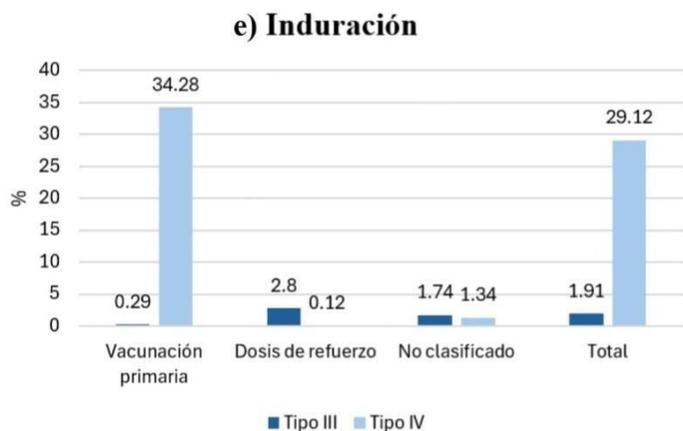
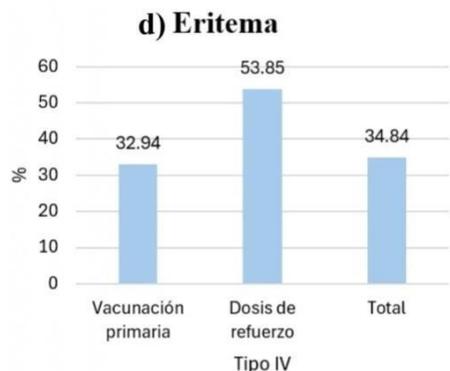
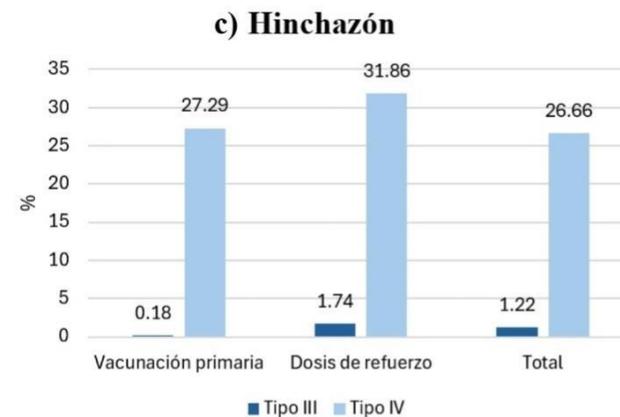
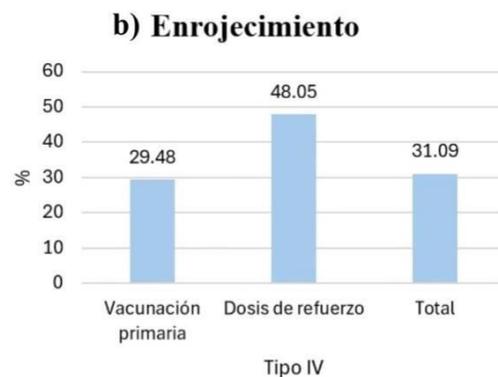
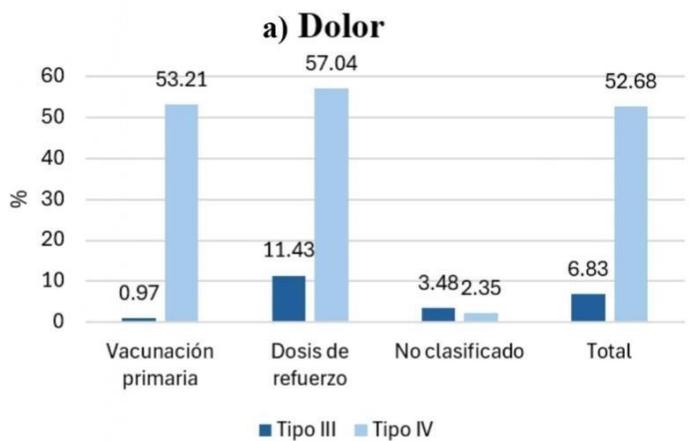


Figura 12. Eventos adversos locales. Comparación entre vacunas tipo III (DTP) y vacunas tipo IV (DTP+ 1-3 antígenos)

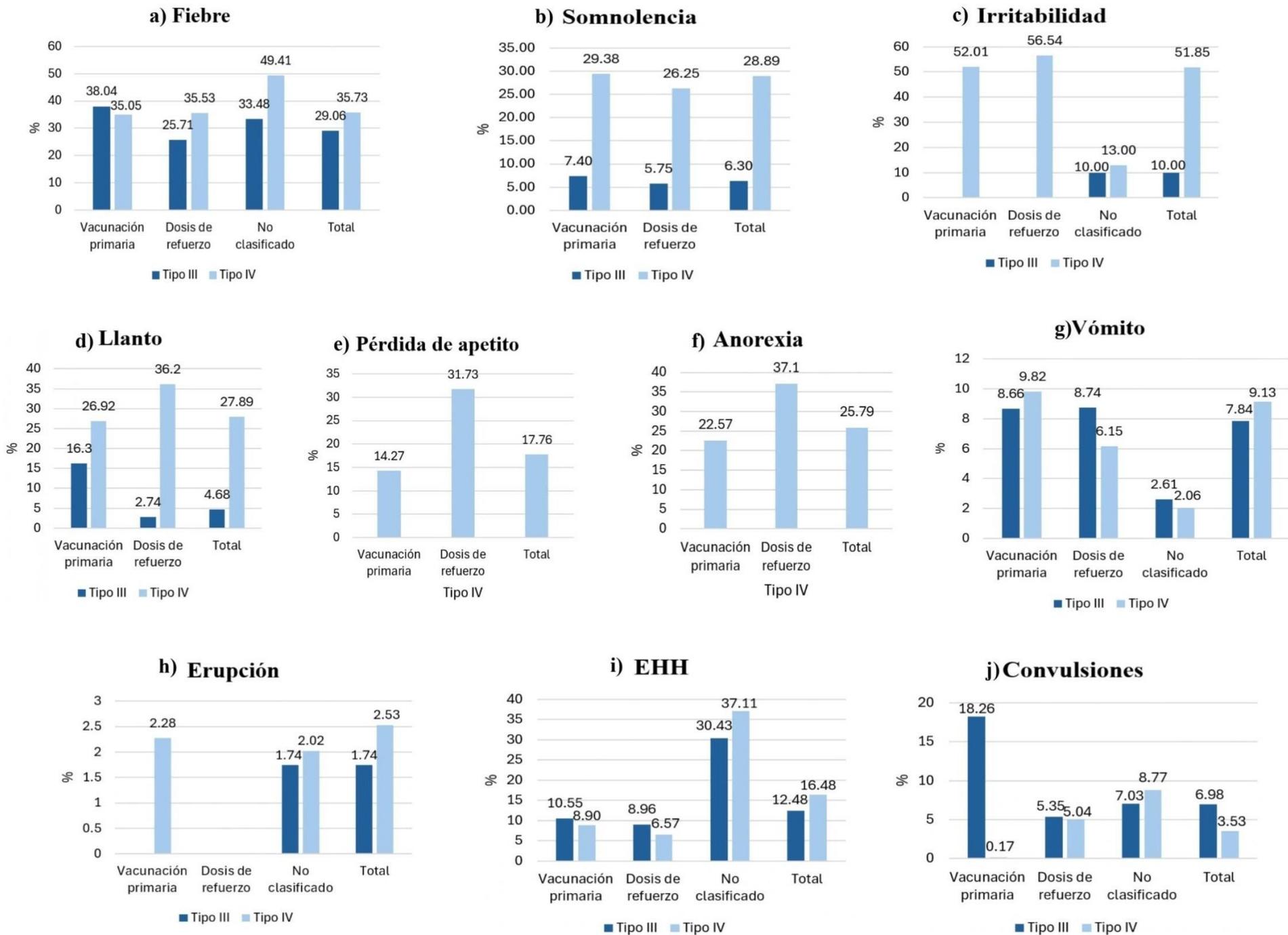


Figura 13. Eventos adversos sistémicos. Comparación entre vacunas tipo III (DTP) y vacunas tipo IV (DTP+ 1-3 antígenos)

## 6. Conclusión

La Revisión Sistemática de la Literatura facilitó la adquisición de evidencia sobre desenlaces clínicos entre dosis de vacunación, primarias y de refuerzo y tipos de vacunas, tipo III y tipo IV, específicamente en términos de ESAVI's y reactogenicidad. Veintiocho artículos cumplieron con los criterios de inclusión y sólo diecinueve permitieron la extracción de datos para la fase de síntesis cuantitativa.

Posterior a la comparación naïve entre vacunación primaria vs dosis de refuerzo es posible observar una ventaja de las dosis de refuerzo, donde se obtuvo menores porcentajes de infantes y niños que presentaron dolor, induración, sensibilidad, fiebre, somnolencia, llanto, erupción, EHH, convulsiones y vómito. Por el contrario, se encontraron porcentajes menores a favor de la vacunación primaria para los eventos de hinchazón, enrojecimiento, eritema, absceso, irritabilidad, falta de apetito y anorexia.

De los diecisiete desenlaces clínicos antes mencionados, seis no sugieren una diferencia entre dosis primaria y las dosis de refuerzo mayor a 5% (hinchazón, dolor, absceso, erupción, convulsiones y vómito), por lo que, al no representar una diferencia significativa y no contemplarse, se consideró que solo hubo cinco eventos adversos a favor de las dosis primarias frente a seis eventos adversos a favor de las dosis de refuerzo, es decir, los individuos presentan una respuesta ligeramente mejor a las dosis de refuerzo.

Por otra parte, la comparación entre los tipos de vacunas administradas mostró mejores respuestas a las vacunas tipo III al sólo poseer porcentajes mayores para los eventos de abscesos y convulsiones, con respecto a las vacunas tipo IV que, a su vez, reportan porcentajes mayores para dolor, hinchazón, induración, sensibilidad, fiebre, somnolencia, irritabilidad, llanto, vómito, erupción, y EHH. De la misma manera, algunos artículos sólo reportan eventos adversos para vacunas tipo IV, es decir, no se disponen datos sobre eventos como enrojecimiento, eritema, falta de apetito y anorexia para las vacunas tipo III, sin embargo, alargan la lista de ESAVI's que desfavorecen a las vacunas tipo IV (DTP más uno a tres antígenos).

En conclusión, las vacunas tipo III que sólo contienen antígenos de difteria-tétanos-tosferina muestran mejores respuestas en términos de reactogenicidad. Asimismo, la edad de administración influye ligeramente en las respuestas, favoreciendo a las dosis de refuerzo, es decir, a la administración en mayores de 12 meses hasta 10 años.

## Bibliografía

1. World Health Organization: WHO. (2023, September 18). Diphtheria. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/diphtheria>
2. Secretaría de Salud, (2018). Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación. México. p 76-77, 111-14  
[https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/35\\_Manual\\_VE\\_EPV.pdf](https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/35_Manual_VE_EPV.pdf)
3. Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica, (2017). Aviso Epidemiológico. Situación Epidemiológica de Difteria en las Américas.  
[https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/225010/AE\\_Difteria\\_110117.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/225010/AE_Difteria_110117.pdf)
4. World Health Organization, (s.f.). Diphtheria reported cases and incidence. <https://immunizationdata.who.int/pages/incidence/diphtheria.html?CODE=MEX&YEAR=>
5. World Health Organization: WHO, (2023, August 24). Tétanos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tetanus>
6. World Health Organization: WHO, (s.f). Tetanus reported cases and incidence. <https://immunizationdata.who.int/pages/incidence/ttetanus.html?CODE=MEX&DISEASE=NTETANUS+TTETANUS&YEAR=>
7. Rodríguez M, E. (2022). La recentralización del sector salud: una aproximación a sus implicaciones en el funcionamiento organizacional de un centro de salud. *Revista Gestión y estrategia*. DOI: 10.24275/uam/azc/dcsh/gye/2022n62/Rodriguez
8. Savoy, M. L., (2023). Tetanus-Diphtheria vaccine. MSD Manual Professional Edition. <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/immunization/tetanus-diphtheria-vaccine#v12816972>
9. World Health Organization, (2017). Diphtheria vaccine: WHO position paper, August 2017 - Recommendations. *Vaccine*, 36(2), 199–201.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.024>
10. Secretaría de Salud, (2015). Esquema de Vacunación.  
<https://www.gob.mx/salud/articulos/esquema-de-vacunacion>
11. Liang, J. L., Tiwari, T., Moro, P., Messonnier, N. E., Reingold, A., Sawyer, M., & Clark, T. A. (2018). Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 67(2), 1–44.  
<https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6702a1>
12. Manchikanti L. (2008). Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management, part I: introduction and general considerations. *Painphysician*, 11(2), 161–186.
13. Higgins, J. P. (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0. 1. The Cochrane Collaboration*. <http://www.cochrane-handbook.org>.
14. Dekkers, O. M., Vandenbroucke, J. P., Cevallos, M., Renehan, A. G., Altman, D. G., & Egger, M. (2019). COSMOS-E: Guidance on conducting systematic reviews and

- meta-analyses of observational studies of etiology. *PLoS medicine*, 16(2), e1002742. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002742>
15. Minozzi, S., Lytras, T., Gianola, S., Gonzalez-Lorenzo, M., Castellini, G., Galli, C., Cereda, D., Bonovas, S., Pariani, E., & Moja, L. (2022). Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 46, 101331. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101331>
  16. Abarca V, Katia, Cerda L, Jaime, & Ferreccio R, Catterina. (2009). Reacciones adversas a vacuna DPT del Programa Nacional de Inmunizaciones. *Revista médica de Chile*, 137(1), 10-17. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000100002>
  17. Tregnaghi, M., López, P., Rocha, C., Rivera, L., David, M. P., Rüttimann, R., & Schuerman, L. (2006). A new DTPw-HB/Hib combination vaccine for primary and booster vaccination of infants in Latin America. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, 19(3), 179–188. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892006000300006>
  18. Faingezicht, I., Avila-Aguerro, M. L., Cervantes, Y., Fourneau, M., & Clemens, S. A. (2002). Primary and booster vaccination with DTPw-HB/Hib pentavalent vaccine in Costa Rican children who had received a birth dose of hepatitis B vaccine. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, 12(4), 247–257. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892002001000005>
  19. Martins, R. de M., Camacho, L. A., Marcovistz, R., Noronha, T. G., Maia, M.deL., dos Santos, E. M., Barbosa, G. G., Silva, A. M., Souza, P. C., Lemos, M. C., & Homma, A. (2008). Immunogenicity, reactogenicity and consistency of production of a Brazilian combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis and *Haemophilus influenzae* type b. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 103(7), 711–718. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762008000700014>
  20. Freitas, F. R., Sato, H. K., Aranda, C. M., Arantes, B. A., Pacheco, M. A., & Waldman, E. A. (2007). Eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à sua gravidade [Adverse events following diphtheria, pertussis and tetanus vaccinations and factors associated with severity]. *Revista de saude publica*, 41(6), 1032–1041. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102007000600019>
  21. Araújo, T. M., Carvalho, P. M., & Vieira, R. D. (2007). Análise dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina [Analysis of after-vaccination side-effects occurred in Teresina]. *Revista brasileira de enfermagem*, 60(4), 444–448. <https://doi.org/10.1590/s0034-71672007000400016>
  22. Achucarro, C, Carpinelli, MM, Chirife, S, Rodas, J, Arbo, A, Garcete, L, Chirico, M, Cabral, M, Alborn, RM, Balmaceda, MA, Montero, V, Romero, R, & Leguizamón, MA. (2009). La reactogenicidad y los aspectos inmune específicos de la vacuna pentavalente combinada: DTPw-HepB-Hib en el lactante menor de un año en el Hospital Distrital de Lambaré, Paraguay en 2007-2008. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 7(2), 06-14. Retrieved August

- 09, 2024, from [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1812-95282009000200002&lng=en&tlng=es](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282009000200002&lng=en&tlng=es).
23. Clemens, S. C., Azevedo, T., & Homma, A. (2003). Feasibility study of the immunogenicity and safety of a novel DTPw/Hib (PRP-T) Brazilian combination compared to a licensed vaccine in healthy children at 2, 4, and 6 months of age. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36(3), 321–330. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822003000300002>
  24. Lopes, S. R. C., Perin, J. L. R., Prass, T. S., Carvalho, S. M. D., Lessa, S. C., & Dórea, J. G. (2018). Adverse Events Following Immunization in Brazil: Age of Child and Vaccine-Associated Risk Analysis Using Logistic Regression. *International journal of environmental research and public health*, 15(6), 1149. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061149>
  25. Macías, M., Lanata, C. F., Zambrano, B., Gil, A. I., Amemiya, I., Mispireta, M., Ecker, L., & Santos-Lima, E. (2012). Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America. *The Pediatric infectious disease journal*, 31(8), e126–e132. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318258400d>
  26. Gentile, A., Umido, V., Czerniuk, P., Nacul, J., Seigelchifer, M., Hilbert, A. K., Yela, U., Herzog, C., Aeberhard, U., & Spyr, C. (2011). Immunogenicity and reactogenicity of a combined fully liquid DTPw-HepB-Hib pentavalent vaccine in healthy infants: no clinically relevant impact of a birth dose of hepatitis B vaccine. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 15(1), e24–e29. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.09.004>
  27. López, P., Rubiano, L., del Pilar Rubio, M., David, M. P., & Safary, A. (2002). Immunogenicity and reactogenicity of DTPw-HB/Hib vaccine administered to colombian infants after a birth dose of hepatitis B vaccine. *Expert review of vaccines*, 1(3), 277–283. <https://doi.org/10.1586/14760584.1.3.277>
  28. Santos, J. I., Martin, A., De Leon, T., Rivera, L., Gaitán, M. E., Del Rio, C., Oselka, G., Cervantes, Y., Rubio, P., Clemens, S. A., & de Mendonça, J. S. (2002). DTPw-HB and Hib primary and booster vaccination: combined versus separate administration to Latin American children. *Vaccine*, 20(13-14), 1887–1893. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00512-6](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00512-6)
  29. Riedemann, S., Reinhardt, G., Jara, J., Rios, R., Wenzel, M. S., Willems, P., & Bock, H. L. (2002). Immunogenicity and reactogenicity of combined versus separately administered DTPw-HBV and Hib vaccines given to healthy infants at 2, 4 and 6 months of age, with a booster at 18 months. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 6(3), 215–222. [https://doi.org/10.1016/s1201-9712\(02\)90114-1](https://doi.org/10.1016/s1201-9712(02)90114-1)
  30. Aquino, A. G., Brito, M. G., Doniz, C. E., Herrera, J. F., Macias, M., Zambrano, B., Plennevaux, E., & Santos-Lima, E. (2012). A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican

children. *Vaccine*, 30(45), 6492–6500.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.040>

31. Tregnaghi, M. W., Zambrano, B., & Santos-Lima, E. (2011). Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(6), e88–e96.  
<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318212eb80>
32. Lagos, R., Hoffenbach, A., Scemama, M., Dupuy, M., Schodel, F., Hessel, L., & Levine, M. (2005). Lot-to-lot consistency of a combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular-pertussis, hepatitis B, Inactivated polio and haemophilus B conjugate vaccine, administered to healthy Chilean infants at two, four and six months of age. *Human vaccines*, 1(3), 112–117. <https://doi.org/10.4161/hv.1.3.1848>
33. Espinoza, F., Tregnaghi, M., Gentile, A., Abarca, K., Casellas, J., Collard, A., Lefevre, I., & Jacquet, J. M. (2010). Primary and booster vaccination in Latin American children with a DTPw-HBV/Hib combination: a randomized controlled trial. *BMC infectious diseases*, 10, 297. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-297>
34. Cunha, M. P., Dórea, J. G., Marques, R. C., & Leão, R. S. (2013). Vaccine adverse events reported during the first ten years (1998-2008) after introduction in the state of Rondonia, Brazil. *BioMed research international*, 2013, 853083.  
<https://doi.org/10.1155/2013/853083>