



EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD Y VIABILIDAD
FINANCIERA DE LA INCLUSIÓN DE LA VACUNA
HEXAVALENTE EN EL PROGRAMA AMPLIADO DE
INMUNIZACIONES PARA PREMATUROS Y/O DE BAJO
PESO AL NACER EN COLOMBIA

2024



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

GUILLERMO ALFONSO JARAMILLO MARTÍNEZ
Ministro de Salud y Protección Social

JAIME HERNAN URREGO RODRIGUEZ
Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

LUIS ALBERTO MARTÍNEZ SALDARRIAGA
Viceministro de Protección Social

RODOLFO ENRIQUE SALAS FIGUEROA
Secretario General

SANDRA CONSUELO MANRIQUE MOJICA
Directora Promoción y Prevención (E)

NUBIA ESPERANZA BAUTISTA BAUTISTA
Subdirectora Enfermedades Transmisibles(E)

CARMEN ELISA OJEDA JURADO
Coordinadora Grupo de Gestión Integrada Enfermedades Inmunoprevenibles

YENNY PILAR TORRES CASTRO
Jefe Oficina Asesora de Planeación y Estudios Sectoriales

MAURICIO ESTRADA ALVAREZ
Coordinador Grupo de Estudios Sectoriales y Evaluación de Política Pública



Equipo Técnico

Sonia Carolina Mogollón Pastran
Luis Gabriel Forero Gutiérrez
Jacqueline Palacios González

Colaboradores

José Alejandro Mojica Madera
Cristian Camilo Díaz Herrera
Ariel Emilio Cortés Martínez
Erika Maria Vargas
Martha Helena Moyano Medina
Eliana Esmeralda Zambrano Becerra

Ministerio de Salud y Protección Social
Oficina Asesora de Planeación y Estudios Sectoriales - (OAPES)
Grupo de Estudios Sectoriales y Evaluación de Política Pública - (GESEPP)
Viceministerio de Salud y Prestación de Servicios
Dirección de Promoción y Prevención
Subdirección de Enfermedades Transmisibles



TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

TABLA DE CONTENIDO.....	4
Índice de tablas.....	4
ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
Siglas y acrónimos.....	6
GLOSARIO.....	7
RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. CONTEXTO GENERAL.....	12
2.1 Aspectos relevantes de las vacunas combinadas que contienen DTP.....	12
2.2 Posición de la Asociación Colombiana de Neonatología - ASCON respecto a la inmunización de niños prematuros y a término con bajo peso al nacer.....	17
2.3 Programa Madre Canguro.....	18
2.4 Recomendaciones OMS/OPS.....	18
2.5 Comportamiento de la prematuridad y el bajo peso al nacer en Colombia.....	20
2.6 Buenas prácticas de vacunación de bebés nacidos prematuramente.....	21
2.7 Mecanismos de introducción de una vacuna en el país.....	22
3. METODOLOGÍA.....	23
3.1 Objetivos de la Investigación.....	23
3.2 Enfoque y Alcance de la Investigación.....	23
3.3 Técnica de Recolección de Datos.....	23
3.4 Variables de Análisis.....	24
4. Análisis de la Necesidad de Incluir la Vacuna Hexavalente en el Programa Ampliado de Inmunizaciones para Prematuros y/o de Bajo Peso al Nacer en Colombia.....	25
4.1 Cobertura de la vacunación.....	25
4.2 Eficacia/ efectividad de la vacunación.....	29
4.3 Protección conferida por la vacunación.....	35
4.4 Perfil de seguridad de las Vacunas- Eventos adversos posteriores a la vacunación (EAPV).....	39
5. Viabilidad Financiera para la Inclusión de la Vacuna Hexavalente en el Programa Ampliado de Inmunizaciones para Prematuros y/o de Bajo Peso al Nacer en Colombia.....	47
6. CONCLUSIONES.....	55
7. BIBLIOGRAFÍA.....	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Descripción de diferentes vacunas combinadas que contienen DTP.....	13
Tabla 2. Comparativo de componentes incluidos en las vacunas pentavalente (wP), la vacuna hexavalente (wP) recomendada por la OPS y hexavalentes acelulares (aP).....	14
Tabla 3. Esquemas de vacunación contra tosferina en Latinoamérica.....	15

Tabla 4. Variables de análisis y descripción	24
Tabla 5. Comparación de medianas mediante la prueba de Wilcoxon – Mann Withney de la cobertura de vacuna DPT3 antes y después del cambio de la vacuna Pertussis de célula entera (wP) a vacuna Pertussis acelular (aP) en 14 países.	28
Tabla 6. Seropositividad en niños vacunados un mes después de finalizado el ciclo de vacunación y refuerzo durante el segundo año de vida. Vacunas combinadas con componente de célula completa y acelular para la <i>Pertussis</i>	31
Tabla 7. Efectividad de la vacunación contra la tos ferina en niños daneses nacidos entre 1990 y 2004 según la edad gestacional.	33
Tabla 8. Consolidación hallazgos diferentes estudios por país	34
Tabla 9. Diferencias en la respuesta inmune y el tiempo de protección con vacunas acelulares y de célula entera	37
Tabla 10. Comparación incidencia de eventos adversos menores en la serie primaria: vacunas acelulares versus vacunas de células enteras	40
Tabla 11. Comparación incidencia de eventos adversos severos vacunas acelulares versus vacunas de células enteras.....	42
Tabla 12. TR de hallazgos clínicos eventos adversos en Colombia por 100.000 dosis. Vacuna DTP 2013 - 2023.....	45
Tabla 13. Costo vacunas. Esquema actual (Pentavalente) y 3 alternativas (Hexavalente).....	48
Tabla 14. Costo vacuna + Costos asociados. Esquema actual (Pentavalente) y 3 opciones (Hexavalente)	48
Tabla 15. Información nacidos vivos en Colombia 2022.....	49
Tabla 16. Comparativo costo esquema actual Vs. alternativas.....	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Numero de nacidos vivos prematuros y nacidos vivos a término con Bajo Peso al Nacer entre 2018 y 2023	21
Figura 2. Comportamiento de la cobertura de vacuna DPT3 antes y después del cambio de la vacuna <i>Pertussis</i> de célula entera (wP) a vacuna <i>Pertussis</i> acelular (aP).....	27
Figura 3. Comportamiento de la cobertura de DPT terceras dosis versus VOP/VIP terceras dosis en <1 año Colombia 2002-2023	29
Figura 4. Comportamiento de la tasa de reporte de ESAVI-EAPV por 100 mil dosis aplicadas de las vacunas DPT y Pentavalente y lo casos notificados de DPT, Pentavalente y Hexavalente en el periodo 2018-2023, Colombia.	44
Figura 5. Reporte de hallazgos clínicos eventos adversos graves y leves en relación con la vacuna DTP, Colombia 2013-2023	44
Figura 6. Reporte de hallazgos clínicos eventos adversos graves y leves en relación con la vacuna Pentavalente	46
Figura 7. Reporte de eventos adversos graves y leves en relación a la vacuna Hexavalente	46
Figura 8. Escenario actual: Continuar con la vacuna pentavalente + IPV en toda la población	50
Figura 9. Ofrecer vacuna aP hexavalente de 2 y 3 componentes a los prematuros y RN con BPN y continuar con la vacuna pentavalente + IPV con el resto de RN.....	50
Figura 10. Ofrecer una vacuna aP hexavalente (2 y 3 partes) a los RN con muy BPN (<1500 gms) y continuar con la vacuna pentavalente + IPV con el resto de RN (Caso Argentina).....	51
Figura 11. Ofrecer una vacuna wP hexavalente a los prematuros y RN con BPN y continuar con la vacuna pentavalente + IPV con el resto de RN.....	52
Figura 12. Ofrecer una vacuna wP hexavalente a todos los RN	53
Figura 13. Ofrecer una vacuna aP hexavalente a los RN con muy BPN (<1500 gms) y una vacuna wP hexavalente al resto de RN	53



SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ASCON:	Asociación Colombiana de Neonatología
aP:	Vacuna con componente acelular para la pertussis (Tos ferina)
BPN:	Bajo Peso al Nacer
DTP:	Difteria-Tétanos-Tos Ferina
EAPV:	Evento Adverso Posterior a la Vacunación
ESAVI:	Evento Supuestamente Atribuido a la Vacunación
FHA:	Hemaglutinina Filamentosa
FIM:	Fimbrias
HepB:	Hepatitis B
Hib:	Haemophilus Influenzae Tipo B
IMC:	Intervención Madre Canguro
INS:	Instituto Nacional de Salud
IPV:	Vacuna Antipoliomelítica Inactivada (por sus siglas en inglés)
MBPN:	Muy Bajo Peso al Nacer
MMC:	Método Madre Canguro
MSPS:	Ministerio de Salud y Protección Social
OMS:	Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés)
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
PAI:	Programa Ampliado de Inmunizaciones
PMC:	Programas Madre Canguro
PRN:	Pertactina
PT:	Toxina Pertussis
SCP:	Sociedad Colombiana de Pediatría
wP:	Vacuna con componente de célula entera para la pertussis (Tos ferina)



GLOSARIO

Prematuridad: Estado que define el acto de nacer antes de la semana 37 del período de gestación, independiente del peso.

Niño de bajo peso al nacer (BPN): Es el que nace con menos de 2500 gramos, independiente de la edad gestacional.

Duración de la gestación: Una gestación normal a término dura de 37 a 42 semanas posterior a la concepción. Se consideran las 40 semanas como el término deseable y como post término, a partir de las 42 semanas.

Inmunogenicidad: es la capacidad que tiene un antígeno o una vacuna para activar el sistema inmunológico para inducir una respuesta inmune.

Inmunización: es el proceso por el que una persona se hace resistente a una enfermedad, tanto por el contacto con ciertas enfermedades como por la administración de una vacuna.

Vacuna: es una suspensión de microorganismos vivos atenuados, inactivos, de una de sus partes o de un producto derivado de ellos que se administra para producir una infección similar a la infección natural pero sin peligro para el que la recibe, con el objetivo de producir una respuesta inmunitaria que le proteja frente a ulteriores contactos con el germen del que se le ha vacunado. Si la protección se extiende a personas no vacunadas se habla de inmunidad de grupo o de rebaño.



RESUMEN

La Ley 2329 de 2023, por medio de la cual se modifica y adiciona la ley 1361 de 2009 (Ley de Protección Integral a la Familia) conmina al Ministerio de Salud y Protección Social a evaluar la necesidad y viabilidad financiera de incluir la vacuna hexavalente en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) para prematuros y/o de bajo peso al nacer en Colombia. Para cumplir este objetivo, se desarrolló un estudio cualitativo descriptivo con revisión documental, permitiendo identificar que la vacuna hexavalente alcanza unos parámetros de cobertura, eficacia, efectividad, protección en el tiempo y seguridad en este grupo poblacional vulnerable. Además, se analizaron los costos asociados a la adquisición, logística y transporte de la vacuna, así como el número de personas a vacunar para identificar su viabilidad financiera.

El análisis de las variables de cobertura, eficacia, efectividad, el tiempo de protección, seguridad y viabilidad financiera de la vacuna hexavalente permite concluir que su inclusión en el PAI para prematuros y/o de bajo peso al nacer es conveniente. Para la aplicación del esquema primario de tres dosis se recomienda un esquema especial con vacuna hexavalente con componente acelular para la *pertussis* para los niños nacidos con Muy Bajo Peso al Nacer (menos a 1.500gr) ya que esta población tiene mayor incidencia de eventos postvacunación como apnea, bradicardia y desaturación y esta vacuna muestra menor reactogenicidad. En cuanto al resto de los niños menores de un año y teniendo en cuenta las recomendaciones de OMS, la evidencia asociada a la efectividad y el tiempo de protección, se recomienda que reciban vacunas con componente de célula entera para la *pertussis* (actualmente la vacuna pentavalente más polio y una vez esté disponible en el Fondo Rotatorio para el Acceso a las Vacunas, reciban la vacuna hexavalente).

Palabras clave: Vacuna hexavalente, prematuros, bajo peso al nacer, Programa Ampliado de Inmunizaciones, Colombia.

ABSTRACT

The Law 2329 of 2023, which modifies and adds to Law 1361 of 2009 (Comprehensive Family Protection Law), mandates the Ministry of Health and Social Protection to evaluate the necessity and financial feasibility of including the hexavalent vaccine in the Expanded Program on Immunization (EPI) for premature and/or low birth weight infants in Colombia. To achieve this objective, a descriptive qualitative study with document review was conducted, allowing the identification that the hexavalent vaccine meets parameters of coverage, efficacy, effectiveness, long-term protection, and safety in this vulnerable population group. Additionally, the costs associated with the acquisition, logistics, and transportation of the vaccine, as well as the number of people to be vaccinated, were analyzed to identify its financial viability.

The analysis of the variables of coverage, efficacy, effectiveness, duration of protection, safety, and financial viability of the hexavalent vaccine allows to conclude that its inclusion in the EPI for premature and/or low birth weight infants is convenient.

For its application of the primary three-dose schedule, a special schedule with the hexavalent vaccine with an acellular pertussis component is recommended for children born with Very Low Birth Weight (less than 1,500 grams) since this population has a higher incidence of post-vaccination events such as apnea, bradycardia, and desaturation, and this vaccine shows lower reactogenicity. For the rest of the children under one year old, considering the evidence associated with effectiveness and duration of protection, it is recommended that they receive vaccines with a whole-cell pertussis component (currently the pentavalent vaccine and polio vaccine, and once available in the Fondo Rotatorio para el Acceso a las Vacunas, the hexavalent vaccine).

Keywords: Hexavalent vaccine, premature babies, low birth weight, Expanded Immunization Program, Colombia.



1. INTRODUCCIÓN

La vacunación constituye una de las estrategias preventivas más efectivas en salud pública. Su implementación ha generado un gran impacto y ha logrado importantes resultados como la interrupción de la transmisión del poliovirus salvaje y la eliminación de otras enfermedades en la región.

Teniendo en cuenta dichos resultados, el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) es una prioridad para el Gobierno Nacional y por esto el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) ha realizado diversos esfuerzos para su modernización, ha incrementado progresivamente los recursos del programa y ha adoptado medidas estratégicas para fortalecer y mantener los logros obtenidos en términos de coberturas de vacunación y su impacto en la reducción de la morbimortalidad de enfermedades inmunoprevenibles. En la actualidad, el esquema de vacunación de Colombia es uno de los mejores de América y el Caribe e incluye 22 biológicos para la prevención de 30 enfermedades. En el caso de los niños menores de un año, se ofrece un esquema de vacunación estándar que no discrimina la edad gestacional o el peso al nacimiento.

Como parte del esquema para los recién nacidos del país, se encuentra la vacuna combinada Pentavalente (wP5) (que protege contra 5 enfermedades: difteria, tétanos, tos ferina, *haemophilus influenzae* tipo B y la hepatitis B). De acuerdo con las orientaciones en cuanto a la atención del recién nacido prematuro y/o con Bajo Peso al Nacer (BPN) y las recomendaciones sobre inmunización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se ha definido que el esquema de vacunación de los niños prematuros y nacidos a término con BPN se realice como al resto de los recién nacidos. Es decir, a través de un esquema primario de tres dosis con Pentavalente (wP) a los 2, 4 y 6 meses de vida y dos refuerzos, el primero a los 18 meses con Pentavalente (wP) y el segundo a los 5 años de edad con DTwP (Vacuna trivalente que protege contra 3 enfermedades: difteria, tétanos, tos ferina).

Hoy en día existen presentaciones de vacunas hexavalentes (aP) que incluyen además de la protección contra las 5 enfermedades de la pentavalente, la vacuna contra la poliomielitis. Esta vacuna ha sido incluida en los esquemas de vacunación del PAI en Costa Rica, Chile, México y Panamá. En Colombia, como en otros países de la región, está aprobado su uso pero no está incluida en el PAI. Al respecto, algunos especialistas y sociedades científicas del país como la Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON) y la Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP), han recomendado la introducción de la vacuna Hexavalente (aP) para niños prematuros y/o nacidos a término con Bajo Peso al Nacer (BPN).

En este contexto, el 21 de septiembre de 2023 el Congreso de la República reglamentó la Ley 2329 “Por medio de la cual se modifica y adiciona la Ley 1361 de 2009 y se dictan otras disposiciones”. En el Artículo 3 de la mencionada Ley, se establece la adición del Artículo 8A a la Ley 1361 de 2009, y se complementa con el siguiente párrafo: *En el plazo máximo de un año después de promulgada esta ley, el Ministerio de Salud y Protección Social deberá realizar estudios para evaluar la necesidad de la inclusión de vacunas y la viabilidad de su esquema de financiación a través del Plan Ampliado de Inmunización*

(PAI). De conformidad con los resultados, el PAI, garantizará, de acuerdo con el estudio y de manera progresiva, la protección con la aplicación de las vacunas, Hexavalente, Neumococo Conjugado PCV13 (incluye serotipos 19A, 6A y 3), vacunas Meningococo Conjugado (serogrupos ACYW) para los niños prematuros y a término de bajo peso que se encuentren en programa canguro.

Por tal motivo, desde el Despacho del Viceministerio de Salud Pública y Prestación de Servicios se solicitó al Grupo Gestión Integrada de Enfermedades Inmunoprevenibles de la Subdirección de Enfermedades Transmisibles (Dirección de Promoción y Prevención) y al Grupo Estudios Sectoriales y Evaluación de Política Pública de la Oficina Asesora de Planeación y Estudios Sectoriales (adscrita al Despacho del Ministro) elaborar estas evaluaciones.

Este estudio se enfoca en la vacuna hexavalente. Es importante resaltar que aunque la Ley 2329 de 2023 menciona la necesidad de realizar un estudio para la vacuna Neumococo Conjugado PCV13, esta vacuna ya está incluida en el PAI desde julio de 2022 y no requiere de estudios asociados a la inclusión en el programa. Para esta evaluación, se planteó como objetivo evaluar la necesidad y viabilidad financiera de la inclusión de la vacuna hexavalente en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) para prematuros y/o de bajo peso al nacer en Colombia. Para ello, se diseñó una metodología con enfoque cualitativo, de alcance descriptivo, mediante la técnica de revisión documental, a través de cuatro variables de análisis y datos secundarios provenientes del Ministerio de Salud y Protección Social, que permiten identificar patrones y categorías, que respondan a los objetivos de la evaluación.

El documento se estructuró en cinco partes de las cuáles esta introducción es la primera. En el siguiente apartado se describe el contexto general, como los antecedentes del tema de estudio. Posteriormente, se presentan los objetivos de la evaluación y los aspectos metodológicos que orientan su desarrollo. En el cuarto apartado, se presentan los resultados del análisis de la información. En el último apartado, se plantean las conclusiones con base a las variables de análisis, que dan cuenta de los objetivos proyectados en este estudio.

2. CONTEXTO GENERAL

2.1 ASPECTOS RELEVANTES DE LAS VACUNAS COMBINADAS QUE CONTIENEN DTP

En los últimos años, la vacunología ha avanzado en el desarrollo y producción de preparados de nuevas presentaciones, incluyendo las vacunas conjugadas (que contienen antígenos de dos o más serogrupos o serotipos de un solo microorganismo) y las vacunas combinadas (que contienen antígenos de dos o más microorganismos). Estas tecnologías permiten la introducción de nuevos antígenos sin incrementar el número de inyecciones, contribuyendo a mejorar la cobertura y protección y a reducir los costos. Además, tienen mayor aceptación tanto por parte del personal sanitario como de la población en general.

Algunas de las desventajas de estas vacunas conjugadas y combinadas son la interferencia antigénica entre algunos de sus componentes, resultando en una disminución de la respuesta serológica (lo que no necesariamente significa una menor eficacia y efectividad); la complejidad de evaluar reactogenicidad (porque las reacciones adversas son más difíciles de atribuir a cada uno de sus componentes); y un costo de la vacuna combinada superior (aunque los costos indirectos disminuyen porque se requieren menor número de visitas para a vacunación, menos tiempo del personal aplicando las vacunas y menos gasto de material y almacenamiento).

Uno de los componentes más importantes de las vacunas combinadas pentavalentes y hexavalentes es la protección contra la *Bordetella Pertussis*. En 1914, se desarrolló la vacuna contra esta bacteria con un componente de células enteras (wP), posteriormente el toxoide diftérico en 1920 y del toxoide tetánico en 1924. En 1948, se unieron las tres vacunas (DTwP) reduciendo el número de inyecciones. Posteriormente, estas vacunas se reformularon para incorporar la hepatitis B (HepB) y la *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), dando origen a la presentación pentavalente (1).

En 1996, la preocupación de posibles eventos adversos relacionados con la vacuna de *B. Pertussis* (wP), condujo al desarrollo de las vacunas con componentes acelulares de *B. Pertussis* (aP) (2). Por esta razón, hoy en día se cuenta con una diversidad de presentaciones de vacunas combinadas que contienen DTP y que dependiendo del tipo de componente de la *B. Pertussis*, se le denomina DTwP (celular) o DtaP (acelular). A partir del año 2000 se desarrollaron nuevas presentaciones de vacunas hexavalentes con componente (aP) a las que se les incluyó vacuna antipoliomielítica trivalente (IPV): poliovirus serotipos I, II y III.

Las vacunas (wP) utilizan bacterias completas, que pueden ser diferentes cepas y han sido inactivadas mediante métodos físicos o químicos. Por tanto, contienen muchos antígenos y tienen diferentes patrones de inmunogenicidad, eficacia y seguridad. Por su parte, las vacunas (aP) contienen uno o varios de los siguientes antígenos purificados: Toxina *Pertussis* (PT), Hemaglutinina Filamentosa (FHA), Pertactina (PRN) y Fimbrias (FIM de tipos 2 y 3). Estas vacunas difieren no solo en el número de los antígenos componentes (1 [solo PT], 2 [PT y FHA], 3 [PT, FHA y PRN] o 5 [PT, FHA, PRN y FIM2, FIM3]) y su concentración, sino también con respecto al clon bacilar usado en la producción, los métodos de

purificación y detoxificación (glutaraldehído, formaldehído, H₂O₂ o genético), los adyuvantes y el uso de conservantes, como el timerosal y el fenoxietanol (3).

Hallazgos de algunos estudios muestran que las vacunas acelulares que tienen tres o más componentes se consideran más efectivas que las vacunas aP de uno o dos componentes (4–7) y que los cambios en las cepas circulantes de *Bordetella Pertussis* pueden afectar la eficacia de las vacunas, particularmente las que contienen FIM, por lo tanto, pueden afectar la incidencia y la transmisión de la tos ferina(4).

Los ensayos clínicos han demostrado que FIM2 y FIM3 son antígenos importantes para las vacunas contra la tos ferina de células enteras, ya que tienen una función de aglutinación mediada por anticuerpos anti-fimbrias y una asociación con la protección. Esto ha conducido a la inclusión de FIM2 y FIM3 como antígenos en algunas de las vacunas acelulares anti-pertúsicas (4).

Al respecto, la Asociación Española de Vacunología, referenciando a Gorringer et al (8), menciona que las vacunas iniciales que los niños reciben, parecen influir en la amplitud de la respuesta inmune a la vacunación o la exposición posterior natural. Los niños primovacunados con vacunas sin fimbrias producen una mala respuesta a estos antígenos cuando se infectan, e indican, que será un reto desarrollar nuevas vacunas de refuerzo para ampliar y prolongar la respuesta inmune y proporcionar tanto protección a largo plazo frente a la enfermedad, como también evitar la adquisición y transmisión de *B. Pertussis* (9).

Agregan que teniendo en cuenta que los anticuerpos anti fimbrias pueden actuar para evitar la fijación del organismo a la superficie de las células epiteliales, FIM2 y FIM3 pueden tener un papel importante en las vacunas que pueden proporcionar protección de grupo (8).

Más recientemente, en respuesta a *i*) la alta demanda de vacunas con células enteras wP, utilizadas en la mayoría de los países en desarrollo), *ii*) a las recomendaciones de la OMS para que los programas nacionales continúen usando este tipo de vacuna en el esquema primario de vacunación y *iii*) la evidencia que sugiere que la inmunidad conferida por las vacunas aP tiene una duración de protección más corta; los fabricantes de vacunas pentavalentes (wP) precalificadas por la OMS se encuentran en diferentes etapas de desarrollo de vacunas hexavalentes (wP). Recientemente la OMS precalificó un primer producto hexavalente (wP) y ha anunciado que estará disponible en el fondo Rotatorio a partir de enero de 2025.

En este contexto, dependiendo del tipo de componente de la *Pertussis*, existen varias vacunas que contienen DTP (como se muestra en la Tabla 1), incluidas las vacunas DTP independientes, tetravalentes, pentavalentes y hexavalentes (que incluyen IPV).

Tabla 1 Descripción de diferentes vacunas combinadas que contienen DTP

Vacunas que contienen DTP	Descripción
DTwP (wP3)	Una forma de combinación trivalente con Antígeno de células enteras de tos ferina.
DTwP-HepB (wP4)	Una combinación tetravalente que incluye antígenos DTwP y hepatitis b.

Vacunas que contienen DPT	Descripción
DTwP-Hib (wP4)	Una combinación tetravalente que incluye antígenos DTwP y haemophilus influenzae b.
DTwP-HepB-Hib (wP5)	Una combinación pentavalente que incluye todos los antígenos descritos anteriormente.
DTwP-Hib-HepB-IPV* (wP6)	Una forma de combinación hexavalente con antígeno de tos ferina de células completas.
DTaP (aP3)	Una combinación trivalente con antígeno de tos ferina acelular.
DTaP-IPV (aP4)	Una forma de combinación tetravalente con antígeno acelular de la tos ferina y antígenos de polio inactivados.
DTaP-Hib-IPV (aP5)	Una forma de combinación pentavalente con tos ferina acelular y antígenos de polio inactivados.
DTaP-Hib-HepB-IPV (aP6)	Una forma de combinación hexavalente con antígeno de tos ferina acelular.

*Esta vacuna se encuentra actualmente en desarrollo.

Fuente: MSPS a partir de la información técnica de las vacunas disponibles en el mercado

Específicamente en lo relacionado con los componentes de la vacuna pentavalente y las hexavalentes que se encuentran precalificadas por la OMS y que actualmente son ofrecidas en el portafolio del Fondo Rotatorio, en la Tabla 2 se puede observar que son similares en la mayor parte de su contenido, a excepción del componente de tos ferina, que como ya se mencionó pueden ser wP o aP. Estas últimas (las vacunas aP), también pueden diferir en el contenido de antígenos contra *Pertussis* incluidos (2 o 3 componentes).

Tabla 2. Comparativo de componentes incluidos en las vacunas pentavalente (wP), la vacuna hexavalente (wP) recomendada por la OPS y hexavalentes acelulares (aP)

ENFERMEDAD CONTRA LA QUE PROTEGE LA VACUNA	AGENTE	COMPONENTES INCLUIDOS EN LAS VACUNAS				DIFERENCIA
		PENTAVALEN TE WP	HEXAVALENT E WP	HEXAVALEN TE AP (3 COMP.)	HEXAVALENTE AP (2 COMP.)	
TOS FERINA (PERTUSSIS)	bacteria <i>Bordetella</i> <i>Pertussis</i>	Bacilo inactivado Célula completa (PT, FHA, PRN FIM2, FIM3) ≥ 4 U.I.	Bacilo inactivado Célula completa (PT, FHA, PRN FIM2, FIM3) ≥ 4 U.I.	Componente Acelular PT 25 µg FHA 25 µg PRN 8 µg	Componente Acelular PT 25 µg FHA 25 µg	SI
DIFTERIA	bacteria <i>Corynebacterium</i> <i>diphtheria</i>	Toxoide diftérico ≥ 30 U.I.	Toxoide diftérico ≥ 30 U.I.	Toxoide diftérico ≥ 30 U.I.	Toxoide diftérico ≥ 20 U.I.	SI
TÉTANOS	bacteria <i>Clostridium tetani</i>	Toxoide tetánico purificado ≥ 40 U.I.	Toxoide tetánico purificado ≥ 40 U.I.	Toxoide tetánico purificado ≥ 40 U.I.	Toxoide tetánico purificado ≥ 40 U.I.	NO

ENFERMEDAD CONTRA LA QUE PROTEGE LA VACUNA	AGENTE	COMPONENTES INCLUIDOS EN LAS VACUNAS				DIFERENCIA
		PENTAVALEN TE WP	HEXAVALENT E WP	HEXAVALEN TE AP (3 COMP.)	HEXAVALENTE AP (2 COMP.)	
HAEMOPHILUS INFLUENZAE B	bacteria Haemophilus influenzae	Subunidad bacterial altamente purificada 10 µg	Subunidad bacterial altamente purificada 10 µg	Subunidad bacterial altamente purificada 10 µg	Subunidad bacterial altamente purificada 12 µg	SI
POLIO	Poliovirus	NA	Forma inactivada (muerta) del virus de la polio tipos 1, 2 y 3	Forma inactivada (muerta) del virus de la polio tipos 1, 2 y 3	Forma inactivada (muerta) del virus de la polio tipos 1, 2 y 3	NO
HEPATITIS B	Virus de hepatitis B (VHB)	Partículas no infecciosas de antígenos de superficie del virus ≥10 µg	Partículas no infecciosas de antígenos de superficie del virus 15 µg	Partículas no infecciosas de antígenos de superficie del virus ≥10 µg	Partículas no infecciosas de antígenos de superficie del virus ≥10 µg	SI

Fuente: MSPS a partir de la información técnica de las vacunas disponibles.

Como sucede con las vacunas wP, las aP están autorizadas para usarse a partir de las 6 semanas de edad y los fabricantes recomiendan 3 dosis para la serie primaria y un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis, así como la administración de 1 o 2 dosis de refuerzo.

En la región de América Latina, la mayoría de los países utilizan wP en sus esquemas nacionales, excepto Chile, Costa Rica, El Salvador, México, Panamá y Paraguay que han introducido la vacuna aP; y muchos de los países de la región ya administran TdaP a mujeres embarazadas (Tabla 3).

Tabla 3. Esquemas de vacunación contra tosferina en Latinoamérica

País	Edad de aplicación de la dosis												Mujeres embarazadas	Prematuros
	2m	4m	6m	12m	15m	18m	4a	5a	6a	10a	13a			
Belice	wP5	wP5	wP5				wP3							
Costa Rica*	aP5	aP5	aP5		aP5		aP5						20 semanas	
El Salvador*	aP6	aP6	aP6			aP6	wP3							
Guatemala	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3						3 ^{er} trimestre	
Honduras	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3						26 semanas	
México*	aP6	aP6	aP6			aP6	wP3						20 semanas	
Nicaragua	wP5	wP5	wP5			wP3			wP3					
Panamá*	aP6	aP6	aP6			wP4			wP3				3 ^{er} trimestre	
Bolivia	wP5	wP5	wP5			wP5	wP5							
Colombia	wP5	wP5	wP5			wP5		wP3					3 ^{er} trimestre	
Ecuador	wP5	wP5	wP5			wP3		wP3						
Perú	wP5	wP5	wP5			wP3	wP3						3 ^{er} trimestre	
Venezuela	wP5	wP5	wP5			wP5		wP5						

País	Edad de aplicación de la dosis												
	2m	4m	6m	12m	15m	18m	4a	5a	6a	10a	13a	Mujeres embarazadas	Prematuros
Argentina	wP5	wP5	wP5			wP5			wP5	aP3		20 semanas	(aP6) mismo esquema
Brasil	wP5	wP5	wP5		wP3		wP3					20 semanas	(aP5, aP6) mismo esquema
Chile*	aP6	aP6	aP6			aP6			aP3		aP3	28 semanas	
Paraguay*	aP6	aP6	aP6			aP6	wP3			aP3		20 semanas	
Uruguay	wP5	wP5	wP5		wP5			wP3		aP3		28-36 semanas	

*Países en los que se ha introducido la vacuna acelular

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos consolidados por (10–13) y datos tomados de (14) (15).

En el caso de los niños prematuros y nacidos a término con BPN, la mayor parte de los países de la región aplica el mismo esquema de vacunación que se ofrece al resto de recién nacidos. Solamente Argentina y Brasil han incluido un esquema especial con vacunas (aP), como se describe a continuación:

- Argentina (Vacuna hexavalente aP): en niños con un peso al nacimiento menor a 1.500 gramos y que sean menores de 6 meses al momento de iniciar el esquema de vacunación contra *Pertussis* y que no hayan iniciado la vacunación con vacuna pentavalente. El esquema contempla 3 dosis (a los 2, 4 y 6 meses de vida). Los refuerzos posteriores se realizarán con vacuna con componente celular (wP) como lo contempla el Calendario Nacional (16) (15).
- Brasil (Vacuna Hexavalente o pentavalente aP) en las siguientes indicaciones (14):
 1. Niños que han presentado los siguientes eventos adversos graves con la aplicación de la vacuna de células enteras: Convulsiones febriles o afebriles en las primeras 72 horas después de la vacunación, o Síndrome hipotónico de hiporespuesta en las primeras 48 horas.
 2. Para niños que tienen un mayor riesgo de desarrollar eventos graves con la vacuna de células enteras:
 - a) Enfermedad convulsiva crónica.
 - b) Enfermedad cardíaca crónica o enfermedad pulmonar con riesgo de descompensación en presencia de fiebre.
 - c) Enfermedades neurológicas crónicas incapacitantes.
 - d) Recién nacido que permanece hospitalizado en la unidad neonatal al momento de la edad de vacunación.
 - e) RN extremadamente prematuro (menos de 1.000 g o 31 semanas de gestación).
 3. Preferiblemente, en las siguientes situaciones de inmunosupresión:
 - a) Pacientes con neoplasias y/o que requieran quimioterapia, radioterapia o corticoterapia.
 - b) Pacientes con enfermedades inmunomediadas que requieran quimioterapia, terapia con corticosteroides o inmunoterapia.
 - c) Trasplantes de órganos sólidos y de células madre hematopoyéticas.



El esquema contempla 3 dosis (a los 2, 4 y 6 meses de vida). Los refuerzos posteriores se realizarán con vacuna con componente acelular (aP) de acuerdo al esquema contemplado en el Calendario Nacional a los 15 meses y a los 4 años.

En Colombia se aplica el mismo esquema de vacunación con vacuna pentavalente (wP) a todos los recién nacidos independiente de su edad gestacional o su peso al nacimiento. En el año 2022 se realizó un proyecto piloto con vacuna hexavalente (aP) en una cohorte de recién nacidos prematuros con peso menor o igual a 2000 gramos del Programa Canguro en la ciudad de Bogotá. No obstante, el informe descriptivo de dicho ejercicio da cuenta del número de dosis aplicadas (2.589), pero no informa de otros aspectos que pudieran aportar a la discusión de este tema (17).

2.2 POSICIÓN DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEONATOLOGÍA - ASCON RESPECTO A LA INMUNIZACION DE NIÑOS PREMATUROS Y A TÉRMINO CON BAJO PESO AL NACER

Como se mencionó anteriormente, la Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON) y la Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP), han propuesto la introducción de la vacuna Hexavalente aP para niños prematuros y/o con BPN al PAI argumentando principalmente:

- La vacuna hexavalente reduce el número de inyecciones y mejora la adherencia a los esquemas de vacunación. La exposición repetida a estímulos dolorosos en el recién nacido prematuro trae consecuencias que lo afectan.
- El uso de vacunas combinadas acelulares aP aumenta de manera significativa las tasas de cobertura para todos los antígenos y mejoran en los tiempos de vacunación.
- Las vacunas combinadas que contienen antígenos de *Pertussis* acelular aP han demostrado ser inmunogénicas. El nivel de anticuerpos contra toxina pertússica logrado en lactantes prematuros es semejante al logrado en niños a término, con el uso de diferentes vacunas combinadas y diferentes esquemas.
- La duración de la inmunidad después de la vacunación contra *Pertussis* con célula entera wP o acelular (aP) no difiere sustancialmente y puede perdurar alrededor de 4 a 12 años.
- Las vacunas aP en general presentan un mejor perfil de seguridad, tanto en los lactantes a término como en los lactantes prematuros. El temor a los eventos adversos es una de las razones para el retraso en la administración de las vacunas en esta población.

En general, el consenso menciona que la vacuna hexavalente que confiere protección contra difteria, tétanos, *Pertussis* (componente acelular), *Haemophilus influenzae* tipo B, hepatitis B y polio representa la mejor opción para garantizar una mayor adherencia al esquema PAI de los lactantes con historia de prematuridad en nuestro país, ya que esta vacuna permite disminuir el dolor de múltiples punciones, disminuye el número de eventos adversos como crisis de llanto, hipotonía, cuadros febriles agudos,

convulsiones, apneas y porque favorece una mayor adherencia permitiendo completar los esquemas en el tiempo apropiado.

2.3 PROGRAMA MADRE CANGURO

En 2017, el MSPS publicó los “Lineamientos Técnicos para la Implementación de Programas Madre Canguro (PMC) en Colombia”(18). El PMC es el conjunto de actividades organizadas dentro de una estructura física y administrativa, desarrolladas por personal de salud debidamente entrenado para realizar la Intervención Madre Canguro (IMC) en el marco del Método Madre Canguro (MMC). Estos lineamientos también precisaron las definiciones de:

- Prematuridad: Estado que define el acto de nacer antes de la semana 37 del período de gestación, independiente del peso.
- Niño de Bajo Peso al Nacer (BPN): Niño que nace con un peso inferior a 2500 gramos independiente de la edad gestacional.
- Método Madre Canguro: Sistema de cuidados del niño prematuro y/o niño BPN, estandarizado y protocolizado que se basa en el contacto piel a piel entre el niño y su madre, lactancia materna exclusiva cuando es posible y salida precoz a casa en Posición Canguro bajo un seguimiento ambulatorio estricto durante el primer año de edad corregida.

Estos lineamientos estandarizan las intervenciones en modalidad de paquete de atención y cuidado integral para ofertar un servicio de salud especializado en el cuidado y atención de los recién nacidos en estos niños y entre las que se encuentra la vacunación. Específicamente, en este tema se menciona que este grupo poblacional tienen un alto riesgo biológico y como tal amerita cuidados particulares, especialmente en lo relacionado a la inmunización.

Así mismo, indica que considerando la evidencia disponible y el riesgo de efectos secundarios de la administración de la vacuna de células enteras (wP) en niños prematuros, la recomendación es que los niños en el PMC reciban las primeras dos dosis del componente *Pertussis* acelular (aP) y las dosis siguientes con el componente *Pertussis* de célula entera (wP) para asegurar una protección duradera hasta la edad adulta.

2.4 RECOMENDACIONES OMS/OPS

El documento “Recomendaciones de la OMS para la atención del prematuro o bebé con bajo peso al nacer”(19) indica los beneficios de que los bebés prematuros sean vacunados según la edad cronológica como otros bebés, sin corrección por edad gestacional o peso al nacer excepto en la vacunación contra la hepatitis B en bebés que pesan menos de 2.000 gramos debido a una respuesta inmune reducida documentada (20)(21). También ha señalado que es probable que la vacunación de las mujeres embarazadas sea la estrategia adicional más rentable para prevenir la tos ferina en bebés demasiado

pequeños para ser vacunados y parece ser más eficaz y favorable que el capullo¹. En relación a los componentes de las vacunas recomienda específicamente²:

Vacunas que contienen DTP (Difteria, Tétanos y Tos ferina) (20)

Existe la necesidad de vacunar tempranamente a los lactantes para garantizar una protección rápida contra la tos ferina, porque la enfermedad grave y la muerte por tos ferina se limitan casi por completo a las primeras semanas y meses de vida. Se recomienda una serie primaria de 3 dosis de la vacuna que contiene DTP, administrándose la primera dosis a las 6 semanas de edad. Las dosis posteriores deben administrarse con un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. La tercera dosis de la serie primaria debe completarse a los 6 meses de edad, si es posible.

Tétanos y difteria:

Para garantizar una protección de por vida contra el tétanos, todas las personas deben recibir 6 dosis (3 dosis primarias más 3 de refuerzo) de la vacuna que contiene toxoide tetánico (TT) a través de calendarios de vacunación infantil de rutina. Las 3 dosis de refuerzo de TT deben administrarse a los 12-23 meses de edad; 4 a 7 años de edad; y entre 9 y 15 años. Lo ideal es que transcurran al menos 4 años entre dosis de refuerzo.

Tos ferina:

Las vacunas que contienen aP como las que contienen wP tienen excelentes registros de seguridad. La evidencia disponible indica que las vacunas aP y wP autorizadas tienen una efectividad inicial equivalente en la prevención de enfermedades durante el primer año de vida, pero que hay un desvanecimiento más rápido de la inmunidad y posiblemente un impacto reducido en la transmisión con las vacunas aP en comparación con las wP. Los programas nacionales que actualmente administran la vacunación wP deberían seguir utilizando vacunas wP para las series de vacunación primaria. Los datos de vigilancia y modelización sugieren que el uso de vacunas aP puede provocar un resurgimiento de la tos ferina después de varios años.

Vacuna de Hepatitis B:

Dado que la transmisión perinatal o posnatal temprana es la fuente más importante de infección crónica por VHB a nivel mundial, todos los bebés (incluidos los de bajo peso al nacer y los prematuros) deben recibir su primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B lo antes posible después del nacimiento, idealmente dentro de las 24 horas. La dosis de nacimiento debe ir seguida de 2 o 3 dosis adicionales para completar la serie primaria. Se puede administrar una dosis al nacer de la vacuna contra la hepatitis B a bebés con bajo peso al nacer (<2000 g) y a bebés prematuros. Para estos bebés, la dosis al nacer no

¹ La estrategia capullo consiste en vacunar a quienes rodean a los recién nacidos, es decir, los padres, las personas mayores de 12 años que viven con estos niños y personal de salud asistencial en servicios de pediatría.

² Recomendaciones más detalladas pueden verse en el Anexo I.



debe contar como parte de la serie primaria de 3 dosis. Las 3 dosis de la serie primaria estándar deben administrarse según el calendario nacional de vacunación.

Vacuna de Haemophilus influenzae type b (Hib)

El uso de vacunas Hib debería ser parte de una estrategia integral para controlar la neumonía. La OMS recomienda que se pueda seguir cualquiera de los siguientes calendarios de vacunación contra Hib: 3 dosis primarias sin refuerzo (3p); 2 dosis primarias más un refuerzo (2p+1); y 3 primarias con un refuerzo (3p+1). Debido a que la enfermedad grave por Hib ocurre con mayor frecuencia en niños de entre 4 y 18 meses de edad, la vacunación debe comenzar a partir de las 6 semanas de edad, o lo antes posible a partir de entonces. La vacuna Hib no es necesaria para niños sanos después de los 5 años de edad.

Vacuna de Polio

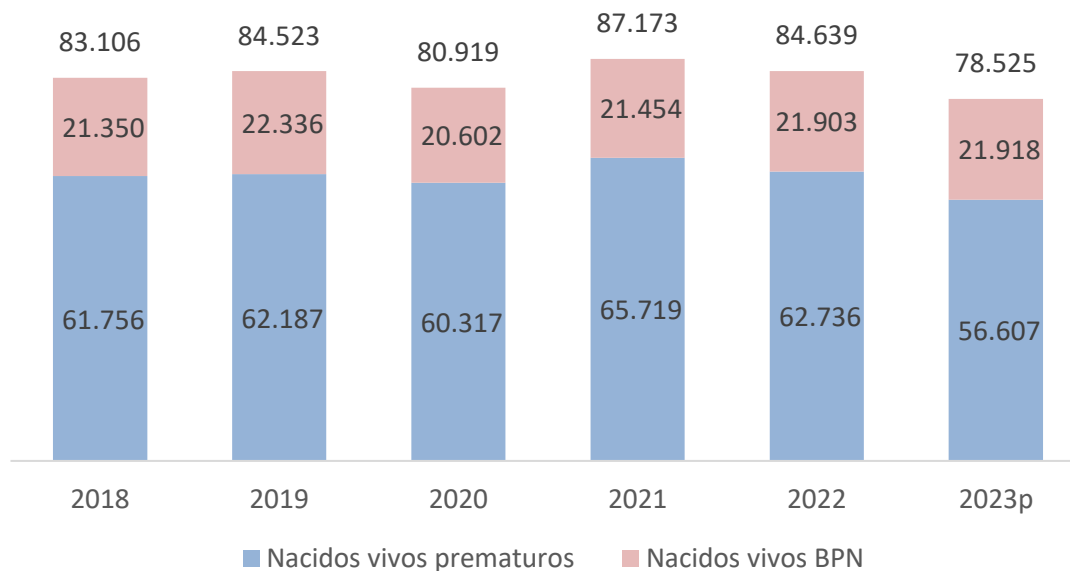
Se puede considerar un esquema de VIP únicamente en países en regiones libres de polio con un riesgo muy bajo de importación y una cobertura de inmunización sistemática alta y sostenida (DTP3 >90%). La OMS recomienda que las regiones y los países sean cautelosos a la hora de pasar de un calendario combinado de VOP más VIP a un calendario de sólo VIP en sus programas de inmunización de rutina. Se debe adoptar un enfoque gradual garantizando primero una cobertura alta con 2 dosis de VIP mientras se sigue usando VOP. Se recomienda una serie primaria de 3 dosis de VIP administrada a partir de las 6 u 8 semanas de edad, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre dosis. Si la serie primaria comienza a las 6 semanas, se debe administrar una dosis de refuerzo 6 meses o más después de la tercera dosis.

2.5 COMPORTAMIENTO DE LA PREMATURIDAD Y EL BAJO PESO AL NACER EN COLOMBIA

Los bebés prematuros y con bajo peso al nacer tienen un riesgo particular de padecer enfermedades prevenibles mediante vacunas. Esto es, un riesgo relativo de 2,5 a cinco veces mayor de sufrir una infección grave por rotavirus, enfermedad neumocócica invasiva o tos ferina (22). Sin embargo, el escepticismo histórico a la hora de vacunar a los lactantes prematuros más susceptibles ha dificultado la vacunación basada en calendarios según la edad cronológica.

De acuerdo con las cifras del DANE, en 2022 el país alcanzó un total de 573.625 nacimientos, cifra que por primera vez durante los últimos diez años reportó una reducción anual del -7,0% (23) como se muestra en la Figura 1. De estos niños y de acuerdo con el registro de estadísticas vitales, el 10,93% (62.736) nacieron de forma prematura. Adicional, los niños que nacieron a término con bajo peso al nacer para este mismo año fueron 21.825 niños. En este contexto, el número total de niños prematuros y a término con BPN para el año 2022 eran 84.561 niños.

Figura 1. Numero de nacidos vivos prematuros y nacidos vivos a término con Bajo Peso al Nacer entre 2018 y 2023



Los datos del año 2023* son de carácter preliminar.

Fuente: Elaboración propia a partir de las cifras emitidas por la Dirección de Epidemiología y Demografía del MSPS con información del registro de estadísticas vitales, consultado en la bodega de datos del SISPRO el 14 de junio de 2024.

En la consulta del registro de estadísticas vitales realizada por el PAI, se encontró que además de los niños a término con BPN ya mencionados, hay 78 niños con bajo peso de quienes se desconoce la semana gestacional de nacimiento y que se considera importante tenerlos en cuenta para el análisis de este estudio ya que estos niños podrían requerir la vacuna. Es decir que, para el año 2022, la población perteneciente a estos dos grupos correspondía a 84.639 niños.

2.6 BUENAS PRÁCTICAS DE VACUNACIÓN DE BEBÉS NACIDOS PREMATURAMENTE

Según la Guía Canadiense de vacunación de bebés nacidos prematuramente (24) los bebés prematuros en condición clínica estable, independientemente del peso al nacer, deben ser inmunizados con dosis de vacuna apropiadas para su edad a la misma edad cronológica y según el mismo calendario que los bebés nacidos a término, con algunas excepciones como se describe a continuación. Los bebés prematuros sanos que pesan 1.500 gramos o más al nacer generalmente toleran bien las vacunas, con tasas de eventos adversos similares a las bajas tasas de los bebés nacidos a término.

La transferencia pasiva de anticuerpos maternos ocurre después de la semana 28 de gestación. Por lo tanto, los bebés prematuros nacidos después de las 28 semanas de gestación tendrán anticuerpos de origen materno, pero en concentraciones más bajas y durante un período más corto que los recién nacidos a término, mientras que los de menos de 28 semanas de gestación no tendrán cantidades significativas

de anticuerpos maternos. Por lo tanto, los bebés pueden experimentar una mayor frecuencia y gravedad de enfermedades prevenibles por vacunación y deben ser protegidos contra enfermedades prevenibles por vacunación mediante la inmunización oportuna.

La respuesta de los anticuerpos a la inmunización generalmente es en función de la edad cronológica. Algunos estudios han demostrado que los bebés prematuros parecen tener respuestas de anticuerpos a las vacunas más bajas que los bebés nacidos a término; sin embargo, la eficacia de la vacuna en bebés prematuros sigue siendo alta. Por lo tanto, no se debe retrasar la vacunación de los bebés prematuros. Las unidades de cuidados intensivos neonatales y otras áreas hospitalarias donde los bebés prematuros pueden permanecer hospitalizados durante períodos prolongados deben contar con programas de vacunación.

Los bebés prematuros, especialmente aquellos que pesan menos de 1.500 gramos al nacer, tienen un mayor riesgo de sufrir apnea y bradicardia después de la vacunación en comparación con los bebés nacidos a término. Cualquier aumento o recurrencia de apnea y bradicardia después de la vacunación de un bebé prematuro generalmente es autolimitado, desaparece dentro de las 48 horas y no altera el progreso clínico general del bebé. Los bebés prematuros hospitalizados deben tener monitorización cardíaca y respiratoria continua durante 48 horas después de su primera inmunización.

2.7 MECANISMOS DE INTRODUCCIÓN DE UNA VACUNA EN EL PAI

Todos los biológicos que están incluidos en el calendario vacunal colombiano cuentan con estudios de análisis de costo-efectividad y/o análisis de costo-beneficio que determinan que la inversión en una nueva vacuna logra mayores resultados de salud en comparación a otro tipo de intervención en salud pública. Antes de tomar la decisión de introducir una nueva vacuna en el esquema de vacunación nacional o introducir alguna modificación en el mismo respecto a la forma de administración o de presentación de vacunas, el PAI debe considerar los siguientes aspectos:

1. Evaluación del desempeño del Programa: Esta evaluación incluye cómo está el PAI en el momento de la introducción de la nueva o nuevas vacunas, con el fin de no poner en riesgo la efectividad del programa.
2. Aspectos políticos y técnicos: Evalúa *i)* Prioridad política y de salud pública, *ii)* Carga de la enfermedad, *iii)* Eficacia, calidad y seguridad de la vacuna y *iv)* Criterios económicos y financieros.
3. Aspectos Programáticos y de factibilidad: Se deben conocer las características de la nueva vacuna que se desea introducir en relación con la presentación disponible en el mercado. Estas características tienen efectos directos sobre la logística y administración de la vacuna.

De acuerdo a lo anterior, el presente estudio requiere evaluar la necesidad de la inclusión de vacuna hexavalente y viabilidad financiera, para los niños prematuros y a término de bajo peso que se encuentren en programa canguro y establecer la viabilidad de su esquema de financiación a través del PAI.

3. METODOLOGÍA

Este apartado detalla los elementos metodológicos que permitieron alcanzar los objetivos de este estudio. Entre ellos se encuentran: el tipo y enfoque de investigación, las técnicas de recolección de datos y las variables que se analizaron en esta evaluación.

3.1 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

El objetivo general de este estudio es evaluar la necesidad y viabilidad financiera de la inclusión de la vacuna hexavalente en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) para prematuros y/o de bajo peso al nacer en Colombia. Para ello, se definieron como objetivos específicos: 1) Analizar la necesidad de incluir la vacuna hexavalente en el Programa Ampliado de Inmunizaciones para prematuros y/o de bajo peso al nacer en Colombia y, 2) Determinar la viabilidad financiera para la inclusión de la vacuna hexavalente en el Programa Ampliado de Inmunizaciones para prematuros y/o de bajo peso al nacer en Colombia. Cabe precisar, que el objeto de estudio busca responder la pregunta: ¿Es adecuada la inclusión de la vacuna hexavalente y existe viabilidad financiera para incorporarla a través del esquema PAI para niños prematuros y a término de bajo peso en programa canguro en Colombia?

3.2 ENFOQUE Y ALCANCE DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio se caracteriza por un enfoque cualitativo y un alcance descriptivo. La investigación descriptiva se centra en identificar las características distintivas de un fenómeno determinado. Su objetivo primordial es comprender lo que predomina en las actividades y procesos involucrados. Va más allá de la mera recolección de datos, pues busca establecer relaciones e identificar la interacción entre dos o más variables. En el caso de este estudio descriptivo, esto permite describir y analizar la situación actual en cuanto a la cobertura de vacunación, la efectividad de la vacuna, la protección conferida, la seguridad, los costos, las opiniones de los diferentes actores involucrados y las experiencias de otros países (25).

3.3 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La evaluación se fundamenta en una revisión y análisis documental de artículos científicos³, consensos de expertos clínicos de Colombia y otros países e informes de organismos nacionales e internacionales como el Instituto Nacional de Salud (INS), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), la Organización Mundial de la Salud (OMS y WHO por sus siglas en inglés) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) que son las instituciones con mayor producción científica asociada a la producción y aplicación de vacunas, así como las variables asociadas a la necesidad de inclusión y viabilidad financiera identificadas en este estudio. La identificación de literatura se realizó a través de los

³ Esta metodología puede presentar limitaciones como el sesgo de publicación ya que generalmente se publican los estudios científicos con resultados positivos que negativos (especialmente artículos en los que los investigadores trabajan o han trabajado con la industria farmacéutica), la calidad y metodología de los estudios que pueden variar de acuerdo a cada momento o lugar de investigación y publicación y no está controlada por los autores de este estudio.

criterios de búsqueda “vacunas combinadas”, “vacuna pentavalente” “vacuna hexavalente”, “Cobertura de vacunación”, “eficacia”, “efectividad”, “Perfil de seguridad de las vacunas”, “Eventos adversos” y “*Pertussis*”. Otros de los textos fueron identificados con una adaptación de la técnica Bola de Nieve, en tanto fueron recomendados por el equipo técnico y colaboradores que acompañaron el proceso de investigación. Se excluyeron todos los documentos que no fueran académicos u oficiales y esta búsqueda arrojó 95 documentos para revisión. Esta revisión y análisis documental comprende un conjunto de operaciones intelectuales y técnicas orientadas a comprender los documentos recopilados y su contenido, que incluye pero no se limitan a la lectura activa, el análisis crítico, la síntesis, inferencia e interpretación. Además se utilizaron herramientas de análisis como bases de datos de investigación para analizar los datos disponibles en esta temática. A través de este proceso se desarrolló el estudio que surge de la interpretación, análisis, clasificación y síntesis de la información original, teniendo en cuenta las siguientes variables de análisis.

3.4 VARIABLES DE ANÁLISIS

La definición de las variables de análisis se realizó a partir del documento Consenso de Expertos: Vacunación en el recién nacido prematuro: Justificación de vacuna hexavalente de la Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON). Las variables seleccionadas para el desarrollo de esta evaluación se relacionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Variables de análisis y descripción

VARIABLE	DESCRIPCIÓN
1.COBERTURA DE VACUNACIÓN	Se denomina cobertura de vacunación al porcentaje de la población que ha sido vacunada en un determinado tiempo (mes, trimestre, semestre, año). La cobertura debe ser calculada por: Cada vacuna, Número de dosis (ejemplo: tercera dosis de DPT, segundas dosis de rotavirus), Grupo de edad (ejemplo: niños/as menores de 1 año, gestantes), Áreas geográficas (ejemplo: municipio, departamento o país)(26)
2.EFICACIA- EFECTIVIDAD DE LA VACUNA	Es la capacidad de una vacuna de proteger contra enfermedades (27,28).
3.TIEMPO DE PROTECCIÓN CONFERIDA POR LA VACUNA	La protección de la vacuna se define como la inmunidad activa específica que se desarrolla en las personas vacunadas que las hace menos susceptibles a contraer la enfermedad en caso de exposición al agente infeccioso frente al que se vacuna (29) En este estudio, se analizará específicamente el periodo de tiempo durante el cual las personas permanecen protegidas por las vacunas; es importante resaltar que diferentes vacunas ofrecen niveles diferentes de protección, que la duración de la protección varía en función de la enfermedad y que en general, las vacunas solo protegen durante un período de tiempo por lo que necesitan dosis de refuerzo.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN
4.PERFIL DE SEGURIDAD: EVENTO ADVERSO POSTERIOR A LA VACUNACIÓN (EAPV)	<p>Es cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable, no intencionada, que ocurra posterior a la vacunación/ inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna. Se clasifican en eventos graves y no graves.</p> <p>Evento adverso posterior a la vacunación (EAPV) (30) es cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable, no intencionada, que ocurra posterior a la vacunación/ inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna. Se clasifican en eventos graves y no graves.</p> <p>EAPV grave (30): el evento es grave cuando causa la muerte de la persona vacunada, pone en peligro inminente la vida de la persona vacunada, es necesario hospitalizar al vacunado o prolongar su estancia, causa discapacidad o incapacidad persistente o significativa, se sospecha que produjo o generó una anomalía congénita o muerte fetal, o se sospecha que produjo un aborto. (Capítulo I. Disposiciones generales. Decreto 601 de 2021)</p> <p>EAPV leve o no grave (30): el evento no es grave cuando aparece, por lo general a las 24 o 48 horas de la aplicación de la vacuna, no pone en riesgo la vida del vacunado, se resuelve sin necesidad de tratamiento y no produce consecuencias a largo plazo o discapacidad.</p>

Fuente: Elaboración propia a partir de los documentos referenciados (26–30)

4. ANÁLISIS DE LA NECESIDAD DE INCLUIR LA VACUNA HEXAVALENTE EN EL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES PARA PREMATUROS Y/O DE BAJO PESO AL NACER EN COLOMBIA

Este apartado describe los resultados del proceso de análisis documental, para cada una de las variables de análisis relacionadas en la Tabla 4.

4.1 COBERTURA DE LA VACUNACIÓN

La cobertura de vacunación refleja la proporción de personas, en este caso niños, que han recibido una vacuna específica en un momento determinado. A nivel poblacional, la cobertura de vacunación es el factor más importante en el impacto de la vacuna, mientras que, a nivel individual, el cumplimiento del esquema es el factor que garantiza la protección contra la enfermedad.

Es necesario mencionar que en la actualidad no es posible verificar la cobertura vacunal específica de niños prematuros y nacidos a término con bajo peso al nacer en el país, dado que el registro de las vacunas no tiene ese nivel de desagregación. Por esto, los análisis anuales hacen mención a la cobertura general



de la población menor de un año de edad independientemente de la edad gestacional de nacimiento o el peso al nacer.

Respecto a la cobertura de vacunación alcanzada en los últimos años con tercera dosis de vacuna pentavalente (wP) en población menor de 1 año, se puede observar que en el periodo comprendido en los años 2012 y 2019 el país mantuvo coberturas de 90% y 93,5%, a partir del año 2020 y hasta el año 2022 se evidenció una disminución que oscilaba entre 86,5% y 87,50% y para el año 2023 se recuperó la cobertura al 90,10%. Sobre las cifras descritas, se debe resaltar que la disminución de coberturas se observó a nivel mundial y se ha atribuido especialmente al efecto de la pandemia y las medidas adoptadas durante este periodo para disminuir el riesgo de transmisión de COVID-19.

En relación con la cobertura de vacunación, ASCON destaca que el uso de vacunas combinadas genera un aumento significativo en las tasas de cobertura para todos los antígenos. Además, este tipo de vacunas se asocia con una mejora en los tiempos de vacunación optimizando el proceso y reduciendo la carga para los servicios de salud. También, una de las principales ventajas de las vacunas combinadas es la disminución del número de inyecciones necesarias para proteger contra múltiples enfermedades.

Para las vacunas combinadas, diversos estudios(31) indican que padres y cuidadores expresan una clara preferencia por este tipo de vacunas porque reducen la cantidad de inyecciones por visita y en consecuencia, disminuyen las oportunidades perdidas de vacunación. Estas oportunidades perdidas representan un obstáculo significativo para aumentar la cobertura de vacunación en general; al respecto, en Alemania(32) y en EEUU (33) la oportunidad y la cobertura de vacunación en niños se incrementaron cuando recibieron vacunas combinadas en comparación con quienes recibieron vacunas monovalentes (vacunas no combinadas).

Sin embargo, aunque la cobertura se ve beneficiada por la existencia de vacunas combinadas y conjugadas, es necesario mencionar que la cobertura de vacunación puede ser influenciada por múltiples factores. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el año 2022 concluyó que en la región de las Américas hay un 17% de oportunidades perdidas y la mayor proporción de estas fue atribuible al conocimiento, las actitudes y las prácticas del personal de atención médica. Específicamente para Colombia, el estudio plantea que el 68% de las oportunidades perdidas de vacunación se atribuye al personal de atención médica y un 30% son atribuibles a los conocimientos, actitudes y prácticas del cuidador(34). Estos resultados coinciden con estudios del país que encontraron que la actitud del personal sanitario es la primera causa de oportunidades perdidas y la población (la propia persona, padres o cuidadores) son menos importantes (35,36).

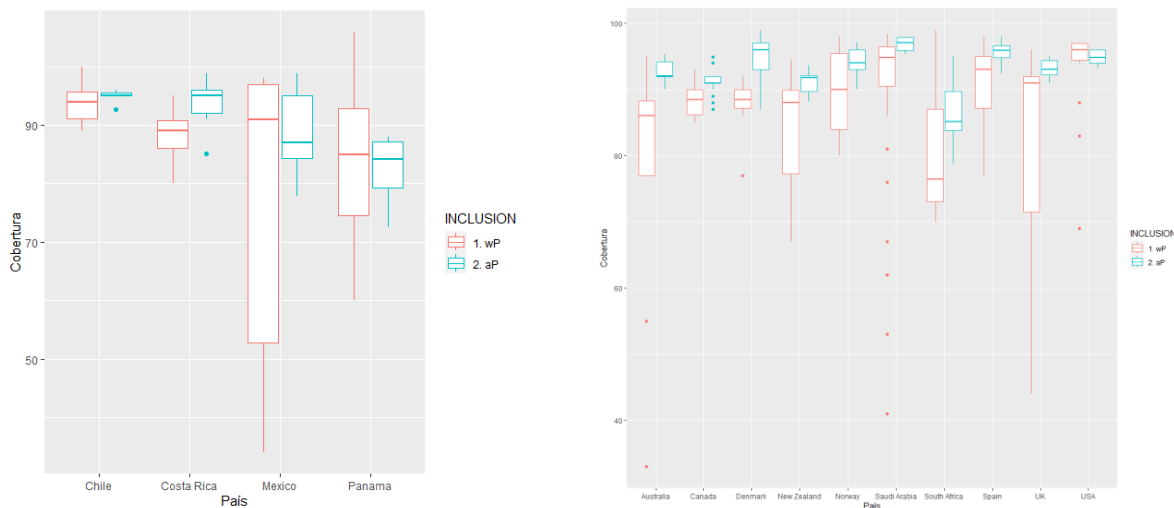
Existen estudios relacionados con los diferentes factores que impactan en la cobertura. Por ejemplo, en Chile se comparó la satisfacción de los padres y el impacto en la vida diaria entre los padres de niños que reciben la vacuna pentavalente (wP) + vacuna oral contra la poliomielitis con una vacuna hexavalente (aP). En general, la satisfacción, intención de vacunación futura y menor impacto en la rutina diaria familiar fue significativamente mejor en el grupo que recibió la vacuna hexavalente. También se encontró que las

recomendaciones de los proveedores de atención para vacunar y el acceso de los participantes a los servicios de salud fueron factores importantes que favorecen la inmunización(37) .

Por otra parte, el consenso de ASCON menciona que los eventos adversos post vacunación (tema que será abordado a profundidad más adelante) generan dudas tanto en el personal médico como en el personal de vacunación, situación de incertidumbre que lleva a un retraso innecesario en el inicio de las vacunas en los lactantes prematuros y por ende a bajas coberturas (38). A esto se suman estudios que describen que la preocupación por la seguridad de la vacuna es el principal motivo de indecisión o reticencia a la vacunación, y en el caso particular de las vacunas de *Pertussis*, aseguran que la vacuna con componente acelular (aP), mejora la adherencia a los programas de vacunación y por ende la cobertura vacunal(39).

Con el objetivo de nutrir la discusión sobre esta última afirmación, se analizó el comportamiento de la cobertura de tercera dosis de DPT (DTP3) en catorce de los países que previamente tomaron la decisión de cambiar⁴ la vacuna *Pertussis* de célula entera (wP) a vacuna *Pertussis* acelular (aP). Como se observa en la Figura 2, en general se evidencia un incremento en las coberturas de la mayor parte de los países.

Figura 2. Comportamiento de la cobertura de vacuna DTP3 antes y después del cambio de la vacuna *Pertussis* de célula entera (wP) a vacuna *Pertussis* acelular (aP).



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos publicados en el Portal Mundial de Datos de Inmunización de la OMS (40). Los datos corresponden a la cobertura administrativa que los países notifican anualmente a través del Formulario Conjunto de Notificación de Inmunización de la OMS y UNICEF. Fecha de consulta: 15 de mayo de 2024.

⁴ Es importante mencionar que este cambio no necesariamente se refiere al cambio de presentación de la vacuna pentavalente a hexavalente, ya que muchos de estos países hicieron un cambio de pentavalente de célula entera(wP) a pentavalente acelular (aP) inicialmente.

Así mismo, se realizó una comparación de medianas (Prueba de Wilcoxon – Mann Withney)⁵ de las coberturas antes y después del cambio, encontrando que en diez de los catorce países revisados (Noruega, España, Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda, Arabia Saudita, Canadá, Dinamarca, Sudáfrica, Costa Rica), hay un aumento significativo de la medianas de la cobertura con DPT3, después de la introducción de la vacuna *Pertussis* acelular (aP); los otros países analizados (Chile, Estados Unidos, México y Panamá), no muestran una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de la cobertura con DPT3 (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación de medianas mediante la prueba de Wilcoxon – Mann Withney de la cobertura de vacuna DPT3 antes y después del cambio de la vacuna *Pertussis* de célula entera (wP) a vacuna *Pertussis* acelular (aP) en 14 países.

PAIS	wP	aP	pvalorW
Australia	86,00	92,10	0,004086
Canadá	88,50	91,00	0,027144
Chile	94,00	95,11	0,286867
Costa Rica	89,00	95,00	0,000126
Dinamarca	88,50	96,00	0,000001
México	91,00	86,99	0,687001
Nueva Zelanda	88,00	91,80	0,019797
Noruega	90,00	94,00	0,087195
Panamá	85,00	84,10	0,778628
Arabia Saudita	94,85	97,10	0,031469
Sudáfrica	76,40	85,14	0,024104
España	93,00	95,95	0,006208
Reino Unido	91,00	93,02	0,000275
Estados Unidos de América	96,00	94,85	0,130940

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos publicados en el Portal Mundial de Datos de Inmunización de la OMS. Los datos corresponden a la cobertura administrativa que los países notifican anualmente a través del Formulario Conjunto de Notificación de Inmunización de la OMS y UNICEF.

Los valores en rojo indican aquellos países en los que no se rechaza la hipótesis nula

Fecha de consulta: 15 de mayo de 2024.

ASCON también menciona que el uso de vacuna hexavalente se ha relacionado con mejoría en los tiempos de vacunación. En particular, se refieren a un estudio realizado en Alemania (16) en el que se encontró que el uso de IPV en la combinación hexavalente permite que el lactante complete su esquema de vacunación en un menor tiempo que si fuera vacunado con pentavalente o monovalente.

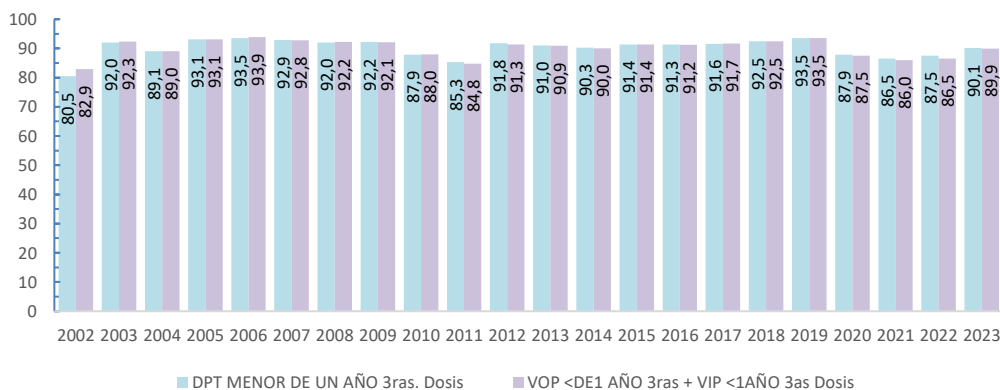
Al respecto, si bien no se encontraron estudios disponibles con el análisis del promedio de tiempo en Colombia, se localizó un estudio(41) que analizó el impacto del cambio de la vacuna tetravalente DTwP-

⁵ La comparación de medidas entre dos grupos independientes se realiza mediante la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney, que es una prueba no paramétrica a través de la ordenación de los datos, asignación de rangos, separación de rangos, cálculo de estadísticas, determinación del valor crítico, significancia y Valor P.

HepB a la vacuna pentavalente DTwP-HepB-Hib en el año 2002, y encontró un mejoramiento en la cobertura de la tercera dosis de Hemophilus Influenza B en los niños menores de un año entre 2000 y 2003.

Para aportar a este análisis, en este estudio se realizó una revisión de la diferencia entre las coberturas de terceras dosis de Polio-IPV y de pentavalente en el país (que actualmente se aplican simultáneamente, pero con dos inyecciones), encontrando que si bien en algunos años se encuentran leves diferencias entre las coberturas, estas no son superiores al 1% en ninguno de los años revisados (Figura 3). Estos hallazgos podrían indicar que a pesar de que actualmente se aplican en inyecciones separadas (Las vacunas Pentavalente y Polio), esta condición no representa una diferencia significativa en la cobertura de estas vacunas.

Figura 3. Comportamiento de la cobertura de DPT terceras dosis versus VOP/VIP terceras dosis en <1 año Colombia 2002-2023



Fuente: Elaboración propia a partir del registro y Sistemas de Información -PAI-MSPS.

En este contexto, la evidencia revisada muestra que las presentaciones combinadas de las vacunas representan una oportunidad para disminuir las oportunidades perdidas de vacunación y que los países en los que se cambió de la vacuna *Pertussis* de célula entera (wP) a vacuna *Pertussis* acelular (aP), han experimentado un aumento en las coberturas de vacunación.

4.2 EFICACIA/ EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN

La eficacia y la efectividad son indicadores que miden el grado de protección que brinda una vacuna para prevenir infecciones, enfermedades sintomáticas, hospitalizaciones y muertes. En general, se utilizan dos tipos de estudios para determinarlas(42–46).

1. Ensayos controlados aleatorizados que se refieren a la eficacia, en los que se mide la capacidad de la vacuna para inducir una respuesta inmune, es decir, el desarrollo de anticuerpos específicos, y también, se mide la capacidad de la vacuna para reducir de la incidencia de la enfermedad. A fin de valorar los resultados, se comprueban las tasas de seroprotección, que indican la proporción de individuos que han desarrollado anticuerpos específicos en respuesta a una vacuna y la tasa de incidencia de la enfermedad

en los sujetos vacunados versus los no vacunados con la vacuna, estimando el riesgo relativo (RR). Este tipo de estudios se realizan en condiciones ideales y a partir de sus resultados se da la aprobación de las vacunas.

2. Estudios de observación o epidemiológicos, que se refieren a la efectividad, en los que se mide o compara la protección directa de la vacuna en condiciones reales o habituales de la práctica clínica diaria o de los programas de salud pública. A fin de valorar los resultados, se comprueba y compara la reducción porcentual de la incidencia de la enfermedad, la mortalidad, las hospitalizaciones, en personas vacunadas y no vacunadas o inmunizadas con diferentes vacunas. Este tipo de estudios se realiza en condiciones de campo (Por ejemplo, para este análisis se incluyeron estudios de Canadá, Estados Unidos, México, Suecia, Dinamarca, entre otros), suelen estar bastante lejos de las condiciones ideales, tienen menos validez interna de resultados, pero representan mejor el mundo real.

Al respecto, el consenso de ASCON indica que se ha demostrado que las vacunas hexavalentes con componente acelular (aP) para la *Pertussis* son inmunogénicas en recién nacidos prematuros, y que si bien, la respuesta inmune puede ser menor que en niños nacidos a término, en la mayoría de los casos se logran respuestas protectoras y duraderas. También indican que algunos estudios han evaluado la efectividad de las vacunas combinadas con componente acelular (aP) y componente de célula entera (wP) para la *Pertussis* y específicamente para el control de esta enfermedad, existe una efectividad semejante entre ambos tipos de vacunas en lactantes prematuros(38).

En contraste, el Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación (GTA) de la OPS ha emitido posiciones sobre la vacunación de población general (No habla particularmente de niños prematuros o a término con bajo peso al nacer), indicando que después del cambio de la vacuna célula entera (wP) a la vacuna acelular (aP) se observó un resurgimiento de la tos ferina en algunos países como Australia, Estados Unidos, Portugal y Reino Unido(47)

Asimismo, el GTA refiere que estudios en los que se aplicaron modelos matemáticos realizados en Australia, Inglaterra, Gales y los Estados Unidos, además de los datos de un modelo de tos ferina en babuinos que se parece mucho a la enfermedad humana, respaldan la hipótesis de que la transición de la vacuna de célula entera (wP) a la vacuna acelular (aP) puede acompañarse de un resurgimiento de la enfermedad.

En particular, mencionan que el modelo del babuino muestra que las vacunas acelulares (aP) estudiadas, protegieron de la enfermedad pero no fueron enteramente eficaces para prevenir la infección ni la transmisión de la tos ferina a otros animales (48), mientras que las vacunas wP resultaron eficaces para prevenir ambas. El GTA refiere que es plausible que, en los seres humanos, como en los primates distintos de los humanos, las infecciones asintomáticas o levemente sintomáticas en personas vacunadas con aP puedan ocasionar la transmisión de *B. Pertussis* a otras y dar lugar así a brotes de tos ferina.

En el mismo sentido, una revisión realizada en 2021 menciona que un creciente conjunto de evidencia procedente de modelos animales sugiere que las vacunas aP no previenen la colonización de las vías respiratorias superiores ni inducen inmunidad esterilizante de la mucosa, facilitando así la transmisión de tos ferina en poblaciones completamente vacunadas por portadores asintomáticos inmunizados con aP. También resalta que este fenómeno también se ve agravado por la aparición de enfermedades provocadas por cepas de *B. Pertussis* con variación antigénica que puede potenciar la reducción de la eficacia de la vacuna y la disminución de la inmunidad contra *Pertussis*, particularmente en entornos con un uso generalizado de aP(49). Lo anterior ya que han aparecido nuevas cepas circulantes de *B. Pertussis* que contienen mutaciones y/o deleciones de epítomos o antígenos clave, como resultado a la adaptación del patógeno a presiones naturales o, más probablemente, de selección de vacunas, con el posterior escape del patógeno.

Teniendo en cuenta las posiciones mencionadas, como parte del análisis de la eficacia de las vacunas, en este análisis se construyó la Tabla 6 en la que han sido descritos los resultados de tasas de seroprotección (Porcentajes de participantes que alcanzaron seroprotección), documentadas en los ensayos clínicos revisados.

Tabla 6. Seropositividad en niños vacunados un mes después de finalizado el ciclo de vacunación y refuerzo durante el segundo año de vida. Vacunas combinadas con componente de célula completa y acelular para la *Pertussis*⁶.

	Penta wP	Penta wP	Hexa wP	Hexa wP	2aP	2aP	2aP	2aP	3aP	3aP	3aP	
	28 días después de primovac de 3 dosis	Refuerzo durante el segundo año de vida (4 dosis)	28 días después de primovac de 3 dosis	Refuerzo durante el segundo año de vida (4 dosis)	1 mes después de primovac de 2 dosis	1 mes después de primovac de 3 dosis	Refuerzo durante el segundo año de vida (3 dosis)	Refuerzo durante el segundo año de vida (4 dosis)	1 mes después de primovac de 2 dosis	1 mes después de primovac de 3 dosis	Refuerzo durante el segundo año de vida (4 dosis)	
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
Anti-Difteria	98,71%		98,94%	95,40%	99,60%	95,79%	100,00%	98,57%	98,47%	99,79%	99,90%	
Anti-Tétanos	100,00%		100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	99,97%	99,90%	
Anti-Pertussis	Anti-Pertussis Toxin	83,5%	97,1%	78,83%	100,00%	93,40%	94,30%	94,30%	93,39%	99,65%	99,86%	99,90%
	Anti-HAF	98,6%	100,00%	91,4%	100,00%	92,50%	95,70%	97,60%	97,72%	99,79%	99,87%	99,90%
	Anti-PRN	69,00%	100,00%	74,3%	100,00%	NA	NA	NA	NA	99,18%	99,70%	99,50%
	FIM 2 y 3	97,2%	100,00%	97,1%	97,1%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Anti-Hepatitis B	96,87%		97,87%	100,00%	97,20%	98,22%	96,40%	99,05%	97,60%	98,75%	98,40%	
Anti-PRP (Haemophilus influenzae tipo b)	98,44%		98,41%	100,00%	71,50%	97,30%	93,50%	98,49%	89,51%	97,36%	99,70%	
Anti-Polio 1	97,21%		98,39%	100,00%	90,80%	99,84%	100,00%	99,75%	96,50%	99,76%	99,90%	
Anti-Polio 2	97,77%		98,50%	98,18%	95,00%	99,83%	100,00%	100,00%	93,13%	98,90%	99,90%	
Anti-Polio 3	97,02%		98,17%	100,00%	96,70%	99,89%	99,60%	100,00%	97,02%	99,54%	99,90%	

Fuente: Elaboración propia a partir de la información disponible en (50–55)

En general, la tasa de seroprotección observada para estas vacunas en los diferentes estudios analizados es superior al 95,00% para las 6 enfermedades protegidas con la vacuna hexavalente y pentavalente + polio, encontrando para difteria una tasa de seroprotección de al menos el 95%, para

⁶ En la tabla se identificaron tasas de seroprotección de vacunas pentavalente y hexavalente con componente de célula entera para la *Pertussis* después de 3 dosis (32,36) y de una vacunación de refuerzo durante el segundo año de vida (4 dosis en total)(33), tasas de seroprotección de vacunas hexavalentes con componente acelular de 2 partes para la *Pertussis* después de dos dosis (34), 3 dosis(32) y refuerzo durante el segundo año de vida (3 y 4 dosis en total) (34) y tasas de seroprotección de vacunas hexavalentes con componente acelular de 3 partes para la *Pertussis* después de dos dosis (35), 3 dosis (32,35) y refuerzo durante el segundo año de vida (4 dosis en total) (35).

tétanos al menos el 99%, hepatitis b al menos el 96% y polio una tasa de seroprotección de al menos el 91%. Específicamente para el componente de la *Pertussis* las vacunas con componente de célula completa alcanzan una tasa de seroprotección que varió entre el 75,10% (hexavalente con primovacunación de 3 dosis) y el 94,50% (refuerzo de hexavalente durante el segundo año de vida, 4 dosis en total).

Sobre la vacuna de *Pertussis*, que es el eje argumentativo de la recomendación de ASCON, un estudio que cuantificó la efectividad de las vacunas combinadas con componente acelular de dos partes para la *Pertussis* versus vacunas con componente de células enteras en México, encontró que la efectividad de las tres primeras dosis de la vacuna con componente de célula entera (wP) fue del 96,4%, mientras que la de la vacuna acelular (aP) fue del 95,7% (37).

En cambio, se encontró un estudio en Canadá que verificó el impacto sobre la incidencia de la tos ferina entre los niños menores de 10 años en el periodo de la transición de la vacuna de células enteras (wP) a una vacuna pentavalente acelular (aP), encontrando que después de 1999 año de introducción de la vacuna acelular (aP), los bebés y los niños en edad preescolar (de 1 a 4 años), presentaron las tasas de incidencia de tos ferina más altas. Asimismo, el análisis reveló que el grupo de niños que recibió la vacuna de células enteras (wP) o una combinación de ambas vacunas, presentó una incidencia de tos ferina menor que en el grupo de niños que recibió sólo un esquema con vacuna acelular. Además, se concluyó que se debe considerar modificar la actual vacuna acelular contra la tos ferina o volver a usar la vacuna de células completas, tal vez en un esquema secuencial DTwP-IPV-Hib/DTaP-IPV-Hib(56).

Otro estudio de casos y controles realizado en la provincia de Ontario, Canadá comparó la efectividad de vacuna acelular (aP) y de célula entera (wP) en la población vacunada, puso en evidencia que los individuos que recibieron la serie de tres dosis con la vacuna acelular (aP) tenían 2,2 veces más probabilidades de contraer la enfermedad que aquellos que recibieron la serie de tres dosis con la vacuna de células enteras (wP) y que la baja efectividad en la población después de los 4 años de la aplicación de la vacuna (aP) era atribuible a la disminución de la inmunidad(57).

En el mismo sentido, los autores de un estudio de revisión y simulación realizado en Estados Unidos en 2016 refieren que el aumento de la tos ferina en ese país se ha atribuido al cambio de vacunas células enteras (wP) a vacunas acelulares (aP) que se dio a mediados de los años noventa y que una posible explicación de este efecto es que las vacunas aP protegen contra los síntomas, pero no contra la colonización y la transmisión secundaria de la tos ferina. Asimismo, refieren que los estudios epidemiológicos en cohortes de niños nacidos a mediados de la década de los 90, en el momento del cambio de la vacuna wP a la aP, quienes recibieron su primera dosis de la vacuna wP y las dos siguientes con vacunas aP tenían menos de la mitad de incidencia de tos ferina que aquellos que recibieron la vacuna aP sola (58). Como conclusión, este estudio refiere que cambiar a una estrategia de vacunación con preparación wP podría reducir la incidencia de la tos ferina hasta en un 95 % (IC del 95 %, 91-98), incluido un 96 % (IC del 95 %, 92-98) menos infecciones en los recién nacidos. Aunque podría haber un aumento

en el número de efectos adversos de la vacuna, estimaron una reducción del 95% en los Años de Vida Perdidos ajustados por calidad con un cambio a la estrategia combinada y una reducción de costos del 94% (IC del 95%, 91- 97), ahorrando más de 142 millones de dólares al año.

Al contrario, un estudio realizado en Austria analizó la epidemiología de la enfermedad de tos ferina entre niños hospitalizados durante el período de transición desde la vacuna con componente de célula completa para la *Pertussis* hacia la vacuna con componente acelular de dos partes para la *Pertussis*. La eficacia estimada de las vacunas (entendida como la proporción de casos prevenidos) fue del 79% para el periodo en el que solo se aplicaron vacunas con componente de células completas (wP) y del 92% para las vacunas con componente acelular(59).

Ahora bien, en relación con la efectividad en niños prematuros y nacidos a término con BPN, una revisión narrativa realizada en Alemania sobre evidencia y estrategias futuras de la inmunización en bebés prematuros indica que las vacunas con componente acelular para la *Pertussis* generan anticuerpos aunque con seropositividad inferior para ciertos serotipos de IPV (serotipo III), la toxina acelular de la tos ferina y hepatitis B a esta población(60).

Por su parte, un estudio en Dinamarca encontró que la efectividad de una serie primaria completa de vacunación contra la tos ferina, tanto de células enteras (wP) como acelular (aP), fue similar en los niños prematuros y a término. Sin embargo, la primera dosis de la vacuna de células enteras (wP) no proporcionó ninguna protección en los niños prematuros. A pesar de este hallazgo, la efectividad general del esquema primario (tres dosis) de ambas vacunas fue similar en los niños estudiados. A continuación, la Tabla 7 se pueden observar los valores de efectividad que fueron encontrados en este estudio (61).

Tabla 7. Efectividad de la vacunación contra la tos ferina en niños daneses nacidos entre 1990 y 2004 según la edad gestacional.

Número de dosis	Vacuna contra la tos ferina de células enteras (wP)				Vacuna contra la tos ferina acelular (aP)			
	20 a 36 semanas		37-41 semanas		20 a 36 semanas		37-41 semanas	
	VEa	IC del 95%	VEa	IC del 95%	VEa	IC del 95%	VEa	IC del 95%
1. dosis	- 23%	(-90%-21%)	36%	(20%-49%)	45%	(12%-65%)	51%	(41%-60%)
2. dosis	47%	(14%-67%)	66%	(58%-73%)	77%	(57%-88%)	85%	(81%-89%)
3. dosis	95%	(62%-99%)	87%	(80%-91%)	90%	(69%-97%)	96%	(93%-98%)

VEa Efectividad de la vacunación con intervalos de confianza del 95%. Ajustado por edad, período calendario, sexo, peso al nacer, orden de nacimiento, edad materna al nacer, grado de urbanización.

Fuente: Información consolidada a partir de los datos del estudio (61).

En Holanda se evaluaron las hospitalizaciones por tos ferina en recién nacidos a término y prematuros con el fin de medir la eficacia de la vacuna pentavalente y hexavalente con componente acelular contra la

Pertussis. En general, se encontró que los niños prematuros y los nacidos a término vacunados tuvieron una duración media de estancia hospitalaria más baja, aunque específicamente contra la *Pertussis* la eficacia fue del 95% en niños nacidos a término y 73% niños nacidos a pretérmino(62). A continuación, la Tabla 8 muestra los principales hallazgos correspondientes a los análisis de los países mencionados.

Tabla 8. Consolidación hallazgos diferentes estudios por país

PAÍS	TEMA DE LA CONCLUSIÓN	ASPECTOS METODOLÓGICOS	HALLAZGOS
CANADA	Efectividad wP versus aP en población general.	Análisis estadístico incidencia tos ferina entre los niños menores de 10 años en el periodo de la transición de la vacuna wP a vacuna aP.	<ul style="list-style-type: none"> • Después de la introducción de vacuna aP, los bebés y los niños en edad preescolar presentaron tasas de incidencia de tos ferina más altas que con wP. • Niños que recibieron la vacuna wP o una combinación de ambas vacunas, presentaron una incidencia de tos ferina menor que los que recibieron sólo vacuna aP. • Recomiendan considerar modificar la actual vacuna aP o volver a usar la vacuna wP, tal vez en un esquema secuencial DTwP-IPV-Hib / DTaP-IPV-Hib.
CANADA	Efectividad vacuna wP versus aP en población general.	Comparación de la efectividad de vacuna aP (wP) en la población vacunada.	<ul style="list-style-type: none"> • Los individuos que recibieron la serie de tres dosis con la vacuna aP tenían 2,2 veces más probabilidades de contraer la enfermedad que aquellos que recibieron la serie de tres dosis con la vacuna wP. • La baja efectividad en la población después de los 4 años de la aplicación de la vacuna (aP) fue atribuible a la disminución de la inmunidad.
ESTADOS UNIDOS	Efectividad vacuna wP versus aP en población general.	Revisión narrativa, simulación y modelamiento.	<ul style="list-style-type: none"> • El aumento de la tos ferina se atribuye al cambio de vacunas wP a vacunas aP, que puede ser explicado por que las vacunas aP protegen contra los síntomas, pero no contra la colonización y la transmisión secundaria de la tos ferina. • Cohortes de niños quienes recibieron su primera dosis de la vacuna wP y las dos siguientes con vacunas aP tenían menos de la mitad de incidencia de tos ferina que aquellos que recibieron la vacuna aP sola • Cambiar en EUA a una estrategia de vacunación con preparación wP podría reducir la incidencia de la tos ferina hasta en un 95 %, incluido un 96 % menos infecciones en los recién nacidos. • Aunque puede haber un aumento en el número de efectos adversos de la vacuna, estimaron una reducción del 95% en los años de vida perdidos ajustados por calidad con un cambio a la estrategia combinada y una reducción de costos del 94%, ahorrando más de 142 millones de dólares al año.
MÉXICO	Efectividad vacuna wP versus aP en población general.	Estudio retrospectivo utilizando Bases de Datos Nacionales de Salud.	La efectividad de las tres primeras dosis de vacuna pentavalente wP para la <i>Pertussis</i> fue del 96,4%, mientras que la de la vacuna hexavalente aP fue del 95,7%.
AUSTRIA	Efectividad vacuna wP versus aP en población general.	Análisis estadístico información de hospitalización en Austria.	La efectividad estimada de las vacunas (entendida como la proporción de casos prevenidos) fue del 79% para el periodo en el que se aplicaron vacunas con componente de célula completa para la <i>Pertussis</i> y del 92% para las vacunas con componente acelular para la <i>Pertussis</i> .
DINAMARCA	Efectividad wP versus aP en niños prematuros.	Análisis estadístico información de hospitalización en Dinamarca	<ul style="list-style-type: none"> • Efectividad del esquema primario de 3 dosis de la vacuna (wP) mostró una efectividad (95%) y en vacuna (aP) (90%) en niños prematuros. • La primera dosis de la vacuna con componente de células enteras para la <i>Pertussis</i> no proporcionó ninguna protección en los niños prematuros.

PAÍS	TEMA DE LA CONCLUSIÓN	ASPECTOS METODOLÓGICOS	HALLAZGOS
HOLANDA	Efectividad vacuna aP niños prematuros y a termino.	Análisis estadístico información de hospitalización en Holanda	Niños prematuros y nacidos a término vacunados tuvieron una duración media de estancia hospitalaria más baja. La efectividad contra la <i>Pertussis</i> fue de 95% en niños nacidos a término y 73% en niños pretérmino.

Fuente: Información consolidada a partir del análisis de las investigaciones (56,58–64)

En general, la evidencia revisada mostró que la eficacia de las vacunas incluidas en las presentaciones combinadas pentavalente y hexavalente, son semejantes para las enfermedades contra las que protegen (>95%), excepto para *Pertussis*, en cuyo caso, las vacunas (wP) alcanzaron una tasa de seroprotección de 94,50% (Con tres dosis más el primer refuerzo). No obstante, un creciente conjunto de evidencia, sugiere que las vacunas (aP) no inducen inmunidad esterilizante de la mucosa, lo que genera poblaciones inmunizadas que transmiten tos ferina como portadores asintomáticos.

En relación con la efectividad, se encontró que países como Canadá, Australia, Estados Unidos, Portugal y Reino Unido evidenciaron un resurgimiento de la tos ferina después del cambio de la vacuna (wP) a la vacuna (aP) y que los individuos que recibieron únicamente la vacuna acelular (aP) tenían el doble de riesgo de contraer la enfermedad comparado con quienes recibieron vacuna (wP). Sin embargo, dos estudios de efectividad realizados en Austria y México concluyeron que la efectividad de vacuna acelular fue mayor que la de célula entera. En relación con la efectividad en niños prematuros, la evidencia indica que el esquema primario de 3 dosis de la vacuna (wP) mostró una efectividad (95%) y en vacuna (aP) (90%).

4.3 PROTECCIÓN CONFERIDA POR LA VACUNACIÓN

Si bien es cierto que las vacunas ofrecen una gran protección y la inmunización es la medida preventiva más eficaz para el control de la enfermedad, es importante mencionar que tanto la inmunidad natural producida por el patógeno, como la inmunidad artificial conferida por la vacuna, pueden tardar cierto tiempo en desarrollarse. Incluso en el caso de algunas vacunas, se puede requerir de un número determinado de dosis y de refuerzos para alcanzar y mantener una inmunidad total. Asimismo, es importante mencionar que la protección disminuye con el tiempo y no es permanente en muchos casos, lo que significa que una persona que era inmune gracias a la vacunación puede volverse susceptible después de un periodo de tiempo.

La protección producida por las vacunas depende de los anticuerpos generados (inmunidad humoral) y de la inmunidad celular. La duración de la protección que confieren dependerá en gran medida de las características de las vacunas y de su capacidad de estimular el sistema inmunitario. De modo genérico, se puede decir que las vacunas atenuadas, dada su similitud con el microorganismo natural, tienen una mayor capacidad de estimular el sistema inmunitario y conferirían inmunidad durante toda la vida. Por el contrario, las vacunas inactivadas y, especialmente, aquellas que contienen un único microorganismo (o

partes del mismo) y están más purificadas, tienen menos capacidad de estimular el sistema inmunitario, requiriendo más de una dosis para completar pauta, e incluso se suele necesitar dosis de recuerdo.

Debido a que la principal diferencia entre la vacuna hexavalente propuesta por ASCON y la pentavalente actualmente incluida en el esquema de vacunación del país, tiene que ver con el tipo de vacuna de *Pertussis* incluida (celular wP versus acelular aP), a continuación, se hará énfasis en la protección en torno a este componente.

Sobre el tema de protección, ASCON (38) menciona que en diferentes revisiones sistemáticas de la literatura se ha encontrado que la duración de la inmunidad después de la vacunación contra *Pertussis* con célula entera (wP) o acelular (aP) no difiere sustancialmente y puede perdurar alrededor de 4 a 12 años.

Al respecto, tanto la OMS(20) como el Grupo Técnico Asesor (GTA) de la OPS sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación encontraron que en los países que hicieron el cambio de vacuna de célula entera(wP) a vacuna acelular (aP), se ha observado un cambio en la distribución de la enfermedad hacia los grupos de más edad (niños escolares, adolescentes y adultos jóvenes). En este contexto ha concluido que si bien es cierto que las vacunas disponibles contra la tos ferina (aP y wP) provocan una buena respuesta inmunitaria durante el primer año de vida, la evidencia sugiere que con la vacuna acelular (aP) se produce una disminución más rápida de la inmunidad y posiblemente un impacto reducido en la transmisión, lo que genera una protección de corta duración. En consecuencia, recomienda que los países deben dar preferencia al uso de vacunas de célula entera (wP)(65,66).

Respecto al esquema, la OMS/OPS recomiendan una serie primaria completa de vacunación (tres dosis) y una dosis de refuerzo para niños de 1 a 6 años, preferiblemente durante el segundo año de vida (≥ 6 meses después de la última dosis primaria). Refiere que este calendario debería proporcionar protección durante al menos 6 años a los países que utilizan la vacuna wP, mientras que en los países que utilizan la vacuna aP, la protección puede disminuir apreciablemente antes de los 6 años de edad(3).

En el mismo sentido, el estudio de casos y controles realizado en Ontario(64) con datos de residentes nacidos entre 1992 y 2013 encontró que los individuos que recibieron una serie primaria de vacuna acelular (aP) tuvieron una disminución significativa de la inmunidad, por cada año transcurrido desde la última vacunación hubo un aumento del 27 % en las probabilidades de dar positivo en la prueba de tos ferina. Igualmente, mostraron que recibir una o más dosis de vacuna de células completas en la serie primaria, proporcionó una protección significativa contra la tos ferina más de una década después. Los autores manifiestan que, en Ontario, las personas que actualmente tienen 18 años o menos han recibido sólo vacunas acelulares, lo que ha creado una gran población susceptible y un resurgimiento de la tos ferina en adolescentes y adultos, lo que pone en riesgo de contraer la infección a los lactantes pequeños en quienes se observa la morbilidad y mortalidad más importante(64).

Por su parte, una revisión realizada en 2021(67) refiere que los estudios revisados corroboran los resultados de recientes estudios epidemiológicos, que indican que la vacunación infantil con wP induce una inmunidad más duradera que la vacunación con vacunas aP y que dosis de refuerzo de aP dan como resultado una expansión limitada del subconjunto de memoria y/o una duración progresivamente más corta de la protección contra la enfermedad, y que adolescentes que originalmente recibieron esquema primario de aP tienen una menor capacidad para responder a una vacuna de refuerzo. Concluyen que ninguna vacuna induce la misma protección sólida y duradera que la infección natural y que la inmunidad mediada por aP disminuye mucho más rápidamente(68–70)

Asimismo, resultados obtenidos en un metaanálisis de 11 estudios que evalúan la protección a largo plazo contra la tos ferina después de la administración de tres o cinco dosis de vacunas multivalentes que contienen aP(71) demostró que el riesgo de desarrollar la enfermedad después de recibir la última dosis de un esquema primario vacuna aP aumentaba en un factor de 1,33 cada año (IC 95%: 1,23-1,43), lo que llevó a la conclusión de que 8,5 años después de la última dosis de un esquema de vacunación aP, la protección contra la enfermedad se mantuvo sólo en el 10% de los niños.

En otro metaanálisis de la eficacia de las vacunas que contienen aP administradas de acuerdo con el calendario de vacunación de EE. UU., encontró que la eficacia del régimen que implica la administración de seis dosis de vacuna se estimó en 85% (IC 95%: 84-86%) en el primer año después de la última dosis, con una tasa de disminución año a año del 11,7% (95 % IC: 11,1-12,3%), lo que justifica la afirmación de que el programa de inmunización vigente podría llevar a que la protección posvacunación se reduzca al 28,2% (IC 95%: 27-29%) en pacientes de 18 años(72)

Una revisión sistemática del año 2023(73) sobre la evaluación de la inmunidad a largo plazo y la eficacia de vacunas contra la tos ferina de células enteras y acelulares, encontró que la inmunidad persiste durante 10 y 20 años después de la infección natural y entre 10 y 12 años después de la vacunación de células enteras(71,74–77), en comparación con aproximadamente 3 a 5 años después de la inmunización con vacunas acelulares y que la duración de la protección con vacunas aP es insuficiente, independientemente del calendario de vacunación y del número de dosis administradas (ver resultados Tabla 9).

Tabla 9. Diferencias en la respuesta inmune y el tiempo de protección con vacunas acelulares y de célula entera

	Respuesta Células T	Respuesta Células B	Protección corto plazo	Protección largo plazo	Eliminación bacteriana	Transmisión bacteria
Vacunas de célula entera (wP)	Perfil Th1/Th17 residentes en tejidos funcionales en los	Opsonización y neutralización de anticuerpos Inmunoglobulinas G	Sí	Protección hasta por 10 años	Rápida y de alto nivel de limpieza del patógeno en el tracto	Bajo riesgo

	Respuesta Células T	Respuesta Células B	Protección corto plazo	Protección largo plazo	Eliminación bacteriana	Transmisión bacteria
	pulmones y nasofaringe				nasofaríngeo y pulmones.	
Vacunas acelulares (aP)	Tipo de respuesta Th2/Th17 donde Th2 es redundante para protección	Bajos niveles de opsonización de anticuerpos Inmunoglobulinas G y neutralización anticuerpos Inmunoglobulinas G	Sí	Inmunidad disminuye entre 3 y 5 años	Falla en la eliminación de B. Pertussis desde la nasofaringe.	Alto riesgo

Fuente: Elaboración propia a partir de la información del estudio (73)

La misma revisión refiere que en varios estudios se demostró que esquemas de vacunación combinados que incluyen al menos una (al menos primera) dosis de una wP en el esquema de vacunación brindan una mejor protección contra la enfermedad que aquellos esquemas que consisten únicamente en las administraciones de dosis con vacuna aP.

Los resultados del estudio realizado por Clark et al.(76) muestran que los niños que habían sido vacunados completamente con vacunas que contenían aP en la infancia tenían más probabilidades de desarrollar tos ferina durante los primeros años escolares, mientras que los niños que habían sido vacunados con vacunas que contenían wP tenían un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad durante los primeros años de la adolescencia.

En Suecia, se realizó un estudio haciendo seguimiento a largo plazo, de los niños vacunados con vacunas acelulares (aP) contra la tos ferina a los 3, 5 y 12 meses de edad con el propósito de evaluar la efectividad a largo plazo de la vacunación con vacunas acelulares, encontrando que la incidencia específica por edad se mantuvo baja durante aproximadamente 5 años después de la tercera dosis, pero aumentó en niños de 6 a 8 años. Esto indica que para los niños vacunados en Suecia con (aP) la protección decae después de los cinco años de aplicación (78).

Una revisión sistemática reciente sobre vacunación pentavalente y hexavalente (aP) en lactantes prematuros y con bajo peso al nacer(79) menciona ninguno de los 14 estudios revisados proporcionó datos sobre la protección contra las enfermedades cubiertas por las vacunas pentavalentes y hexavalentes en bebés prematuros y que se necesita más investigación sobre este tema.

En este contexto, la evidencia revisada permite concluir que, si bien, las vacunas de célula entera (wP) y acelular (aP) contra la tos ferina provocan una buena respuesta inmunitaria en el primer año de vida; es necesario tener en cuenta que, las vacunas de célula entera (wP) han mostrado un rango de tiempo de protección de hasta 10 años, mientras en las vacunas acelulares (aP) dicho rango puede variar entre 3 y 5 años; es decir que estas últimas, producen un tiempo de protección menor. Asimismo, la evidencia ha mostrado que adolescentes que originalmente recibieron esquema de vacuna acelular (aP) tienen una

menor capacidad para responder a una vacuna de refuerzo. Ninguno de los estudios revisados proporcionó datos sobre la protección contra las enfermedades cubiertas por las vacunas pentavalentes y hexavalentes en bebés prematuros.

4.4 PERFIL DE SEGURIDAD DE LAS VACUNAS- EVENTOS ADVERSOS POSTERIORES A LA VACUNACIÓN (EAPV)

Los recién nacidos prematuros y a término con bajo peso tienen un riesgo alto de sufrir enfermedades infecciosas por su condición de vulnerabilidad. Por lo tanto, se benefician de forma importante de las vacunas. Sin embargo, existe un debate sobre la seguridad de las vacunas, especialmente en lo relacionado con la vacuna de *Pertussis*, ya que en sus inicios las vacunas originales de células enteras (wP), si bien efectivas, se asociaron con efectos secundarios más frecuentes y severos en comparación con las vacunas acelulares (aP).

Igualmente, a pesar de que las vacunas combinadas han mostrado buenos niveles de inmunogenicidad y un perfil de seguridad aceptable en los lactantes (80,81), existen preocupaciones con respecto a su administración a bebés prematuros y con bajo peso al nacer, que se considera que tienen menos probabilidades de desarrollar una respuesta inmune adecuada y que tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos. Esto incluye a los bebés y niños con condiciones especiales como malformaciones cardiovasculares o enfermedades pulmonares crónicas(82).

El consenso de ASCON refiere que algunos estudios han demostrado que las vacunas contra tosferina de células enteras (wP) tienen una incidencia significativamente mayor de eventos adversos, en particular, fiebre, llanto persistente y síndrome de hipotonía comparado con vacunas acelulares, y según indican, estas últimas, en general presentan un mejor perfil de seguridad, tanto en los lactantes a término como en los lactantes prematuros (38). En este contexto, la revisión descrita a continuación, hará énfasis en la evidencia sobre la seguridad de estas vacunas especialmente en lo relacionado con tosferina.

Al respecto, un estudio posterior a la introducción de una vacuna hexavalente acelular en Chile se asoció con una disminución significativa en los reportes de eventos adversos (EA) en comparación con la vacuna pentavalente de células enteras (83). Además, diversos estudios coinciden en que las vacunas de células enteras generalmente se asocian con una mayor prevalencia de EA en comparación con las vacunas acelulares, especialmente después de la primera dosis (84–86) En cuanto a los estudios realizados en bebés prematuros, estos han demostrado un perfil de seguridad similar para las vacunas hexavalentes acelulares en comparación con la población nacida a término (87).

Sobre este tema, la OMS menciona que ambas formas de vacunas (aP y wP) son seguras. Asimismo, aclara que estudios desarrollados previamente han puesto en evidencia que son falsas las asociaciones que se han hecho entre las vacunas wP con la aparición de problemas neurológicos a largo plazo. También menciona que ninguna de las vacunas combinadas ha producido eventos adversos que no se hayan observado con los componentes individuales y que con la salvedad de los individuos que han sufrido una

reacción anafiláctica, que son muy infrecuentes, después de la administración de las vacunas wP o aP, no hay contraindicaciones para el uso de estas (3).

En cuanto a los eventos adversos de las vacunas wP, la OMS señala que pueden haber diferencias muy grandes en la reactogenia de los distintos productos wP, pero de forma general se han descrito reacciones adversas locales y generales menores (1 por cada 2 a 10 vacunaciones), tales como enrojecimiento, tumefacción e induración locales, fiebre y agitación. También se han descrito el llanto prolongado y las convulsiones febriles que aparecen con frecuencia de <1 por 100 vacunaciones; en cambio, los episodios de hipotonía e hiporreactividad no son frecuentes (<1 por 1000 a 2000 vacunaciones) (88)

Igualmente resalta que teniendo en cuenta que las reacciones locales tienden a aumentar con la edad y con el número de inyecciones, las vacunas que contienen wP no se recomiendan de ordinario para los niños ≥ 7 años, los adolescentes ni los adultos, por lo que con el fin de reducir la reactogenia de las dosis de refuerzo, se recomienda el uso de vacunas aP con concentraciones reducidas de los antígenos para usarlas en adolescentes y adultos (3).

En relación a las vacunas aP, la OMS indica que la incidencia de eventos adversos no difirió de la observada en el grupo de placebo, con independencia del número de componentes de la vacuna en la serie primaria (tres primeras dosis). Sin embargo, después de la serie primaria, la tasa y gravedad de las reacciones locales tiende a aumentar con cada dosis sucesiva de DTaP. Entre 2 a 6% de los niños que reciben dosis de refuerzo de vacunas DTaP ocurre una tumefacción pasajera, benigna e indolora que a veces se extiende a todo el miembro y que desaparece espontáneamente sin dejar secuelas (89).

A continuación, la Tabla 10 se describen los principales hallazgos de una revisión sistemática que incluyó 52 ensayos con 136 541 participantes que evaluaron la seguridad de las vacunas anti *Pertussis* (90). En la que se concluyó que la mayoría de los efectos secundarios sistémicos y locales fueron significativamente menos frecuentes con las vacunas acelulares (aP) que con las vacunas de células enteras (wP) para las primeras dosis y las dosis de refuerzo.

Tabla 10. Comparación incidencia de eventos adversos menores en la serie primaria: vacunas acelulares versus vacunas de células enteras

Evento Adverso	Indicador	Primera dosis		Segunda dosis		Tercera dosis	
		aP	wP	aP	wP	aP	wP
Pérdida del apetito	Eventos/ Expuestos	1275/12310	1896/7322	1047/11653	1208/6848	941/11840	966/6806
	Incidencia por 1000	103.57	258.95	89.85	176.40	79.48	141.93
Somnolencia	Eventos/ Expuestos	3427/12813	2435/7677	2087/12134	1500/7174	1548/12301	1231/7129
	Incidencia por 1000	267.46	317.18	171.99	209.09	125.84	172.67

Evento Adverso	Indicador	Primera dosis		Segunda dosis		Tercera dosis	
		aP	wP	aP	wP	aP	wP
Fiebre	Eventos/ Expuestos	898/14,9 10	3900/835 7	1809/14, 167	3427/783 4	2270/14, 024	3439/770 7
	Incidencia por 1000	60.23	466.67	127.69	437.45	161.87	446.22
Irritabilidad/ inquietud	Eventos/ Expuestos	3645/12, 875	4488/783 2	3763/12, 144	3695/728 5	3482/12, 268	3228/724 3
	Incidencia por 1000	283.11	573.03	309.86	507.21	283.83	445.67
Llanto prolongado	Eventos/ Expuestos	116/10,3 64	395/6820	161/9867	248/6480	68/10,09 6	94/6449
	Incidencia por 1000	11.19	57.92	16.32	38.27	6.74	14.58
Vomito	Eventos/ Expuestos	530/8126	269/3324	356/7885	189/3100	322/7788	148/3025
	Incidencia por 1000	65.22	80.93	45.15	60.97	41.35	41.35
Dolor/ sensibilidad	Eventos/ Expuestos	733/10.2 79	1840/3.9 01	710/9.64 2	1.606/3.5 44	712/9.76 9	1358/3.5 64
	Incidencia por 1000	71.31	471.67	73.64	453.16	72.88	381.03
Enrojecimiento	Eventos/Expu estos	512/5348	620/1805	599/4821	551/1606	807/4972	583/1660
	Incidencia por 1000	95.74	343.49	124.25	343.09	162.31	351.20
Hinchazón/ induración	Eventos/Expu estos	1238/10, 606	1670/400 6	1842/10, 034	1576/374 5	2791/10, 157	1658/375 9
	Incidencia por 1000	116.73	416.87	183.58	420.83	274.79	441.07

Fuente: Elaboración propia tomando como referencia los resultados reportados de la Revisión Sistemática referenciada en (91).

Esta misma revisión concluyó que después de una serie primaria de inmunización, no se observaron casos de encefalopatía en los niños vacunados con vacunas wP y aP; el riesgo de convulsiones fue significativamente más baja en los participantes que recibieron la vacuna acelular comparada con aquellos que recibieron la vacuna de células completas (quince ensayos, N=124,387; RR=0.47, IC 95 %: 0.31 - 0.73, p=0.0007, I² =0.0 %); y el riesgo de hipotonía e hiperactividad fue significativamente más bajo en los participantes que recibieron la vacuna acelular comparada con aquellos que recibieron la vacuna de células completas (once ensayos, N=121,573; RR=0.26, IC 95 %: 0.08 - 0.81, p=0.02, I² =50.0 %) como se observa en el Tabla 11.

Tabla 11. Comparación incidencia de eventos adversos severos vacunas acelulares versus vacunas de células enteras

Evento Adverso	Indicador	Vacuna		RR (IC95%)
		aP	wP	
Encefalopatía	Eventos/Dosis	0/81,601	0/32,161	-
	Incidencia por 1000	0	0	
Convulsiones	Eventos/Dosis	43/88,513	41/35,874	0.47 (0.31 to 0.73)
	Incidencia por 1000	0.49	1.14	
Episodios de hipotonía hipo reactividad	Eventos/Dosis	70/86,347	51/35,226	0.26 (0.08 to 0.81)
	Incidencia por 1000	0.81	1.45	

Fuente: Elaboración propia tomando como referencia los resultados reportados de la Revisión Sistemática referenciada en (90).

En cuanto al perfil de reactogenicidad de las vacunas pentavalentes y hexavalentes en los niños prematuros y con bajo peso, en una revisión sistemática reciente (79) se concluyó que parece ser similar o incluso más favorable en comparación con los lactantes a término (92), posiblemente debido a una menor capacidad de los bebés prematuros para generar una respuesta inflamatoria (81).

Los autores de la revisión agregan que los eventos adversos graves y mortales fueron generalmente bajos en los estudios incluidos y que, si bien existe cierta evidencia de que la vacunación penta y hexavalente podría aumentar los eventos adversos cardiorrespiratorios como la apnea, la bradicardia y la desaturación en los recién nacidos prematuros (93,94). Los estudios incluidos en su revisión no fueron consistentes con esa conclusión.

Otros estudios (95,96) indicaron que si bien se ha observado un aumento de la incidencia o aparición de eventos cardiorrespiratorios como apneas y/o bradicardias luego de la primera inmunización con DTPw (células enteras) o DTPa (acelular) en niños prematuros, es el bajo peso de los niños el factor de riesgo peso al nacer (< 1.500 g) equivalente a ambos tipos de vacuna (célula completa y acelular para el componente de *Pertussis*). También indican que aunque estos eventos tienen una significancia clínica limitada y parecen ser más propios de la condición de base del recién nacido prematuro que causados por la vacuna, teniendo en cuenta que, el principal factor de riesgo de presentar una apnea posterior a la vacunación, es el antecedente de haber presentado apneas en las 24 horas previas y se presenta más frecuentemente en aquellos recién nacidos con muy bajo peso al nacer (< 1.500 g) y con presencia de enfermedades severas, se recomienda entonces mantener en observación por al menos 48 horas después de la primera inmunización a aquellos pacientes con estas características que serán vacunados (97).

En todo caso, refieren que es difícil confirmar una relación causal entre la vacuna y la aparición de estos eventos adversos, ya que la evidencia disponible proviene de estudios retrospectivos y/o no controlados con un tamaño muestral pequeño, lo que no permite distinguir entre los episodios de apnea causados por la vacunación y las comorbilidades asociadas a la prematuridad y que el único ensayo controlado aleatorio



prospectivo que exploró dicha asociación indicó que la frecuencia de episodios prolongados de apnea y bradicardia no fue significativamente diferente entre los lactantes vacunados y no vacunados (98).

Por otra parte, respecto a la nueva vacuna hexavalente de célula entera (wP), el GTA (99) de la OPS se ha pronunciado indicando que la evidencia ha mostrado un buen perfil de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna para la primovacuna de lactantes a las 6 a 8, 10 a 12 y 14 a 16 semanas de edad, con una vacunación de refuerzo a los 15 a 18 meses de edad (100). Y que los estudios revisados han concluido que las características de inmunogenicidad y seguridad de las vacunas wP no son inferiores a las de las vacunas Penta e IPV disponibles comercialmente (101,102).

En Colombia, desde hace varios años y hasta mediados del año 2023, los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVI), fueron vigilados a través del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) (103). Con la finalización del convenio entre el Invima y el INS a mediados del año 2023, el Invima asumió la vigilancia integral del evento y emitió en febrero de 2024, nuevos lineamientos para la gestión de los Eventos Adversos Posteriores a la Vacunación (EAPV) a través del Sistema VIGIFLOW© (30). Si bien, se realiza la vigilancia y el análisis de estos casos, actualmente no es posible identificar cuáles de ellos corresponden a población prematura o con BPN.

A continuación, se describen los hallazgos que han sido socializados por el INS y el INVIMA a partir de sus informes anuales sobre los ESAVI y EAPV en los últimos años.

Es importante mencionar que diversos factores pueden dificultar la interpretación de los datos obtenidos a través del sistema de vigilancia, como son el subregistro, la notificación estimulada por rumores y la dificultad de determinar la causalidad de la vacuna como responsable del evento reportado. En este contexto, es difícil estimar la incidencia de estos eventos en la población (104). Es así que, como alternativa a la tasa de incidencia, se utiliza a nivel mundial la Tasa de Reporte (TR) de ESAVI, que corresponde al número de ESAVI reportados por cada 100.000 dosis de vacunas administradas.

En general, las combinaciones actualmente disponibles de DTwP o DTaP con IPV, HepB y/o Hib no producen reacciones adversas que excedan, en frecuencia o gravedad, las observadas con las mismas vacunas tetravalentes (105). Una revisión sistemática realizada en 2012 encontró que la TR de vacunas con (wP) se encontraban en un rango entre 3,3 y 181,1 por 100 000 dosis mientras que vacunas (aP) entre 3,5 y 92,6 por 100 000 dosis (106).

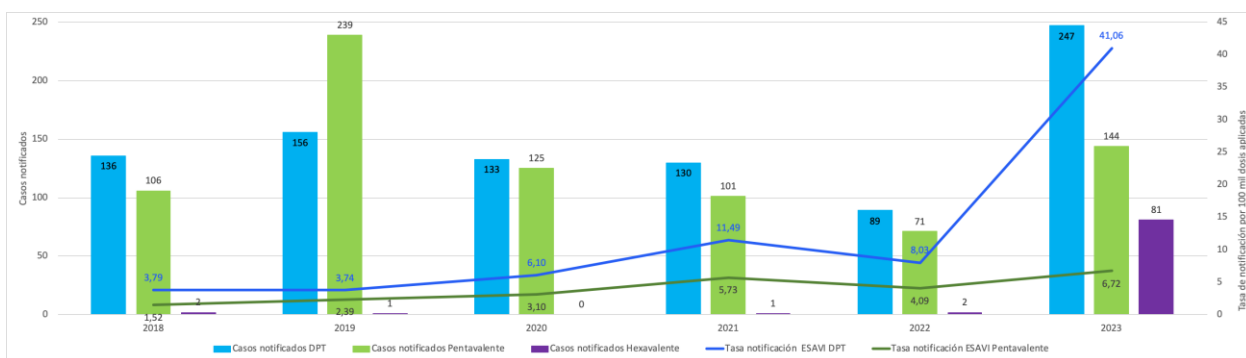
Según lo reportado por el INS y el INVIMA en los años 2018 y 2023 Figura 4, la TR de la vacuna DPwT (TR: 3,74 y 41,6 por 100 000 dosis) fue más alta que la de la vacuna pentavalente wP (TR: 1,52 y 6,72 por 100 000 dosis) en Colombia. En términos generales, las TR de los ESAVI de los años descritos se encuentran dentro de los rangos reportados internacionalmente.

No obstante lo anterior, llama la atención el incremento del número casos reportados para la vacuna DTP en el año 2023. Esta situación coincide con el cambio que realizó el PAI en el esquema, al sustituir la vacuna DTP por la pentavalente en el primer refuerzo de los 18 meses de edad, es decir que a partir de

ese año, solo los niños de 5 años de edad reciben el segundo refuerzo con DTP. Sumado a esto, en ese mismo año, el Invima asumió la vigilancia integral del evento y emitió nuevos lineamientos al respecto.

En lo relacionado con la vacuna hexavalente, se encuentran pocos ESAVI y EAPV reportados y no es posible calcular la TR dado que no se cuenta con el registro de las vacunas aplicadas en el país (Figura 4).

Figura 4. Comportamiento de la tasa de reporte de ESAVI-EAPV por 100 mil dosis aplicadas de las vacunas DPT y Pentavalente y lo casos notificados de DPT, Pentavalente y Hexavalente en el periodo 2018-2023, Colombia.

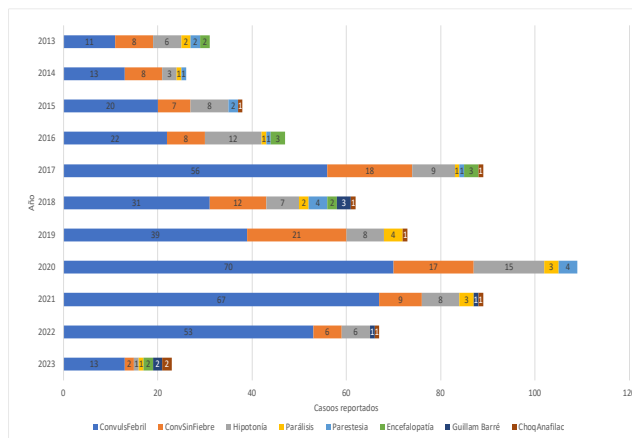


Fuente: Elaboración propia tomando como referencia los resultados reportados por el Instituto Nacional de Salud y el Invima entre los años 2018 y 2023 (103,107,108).

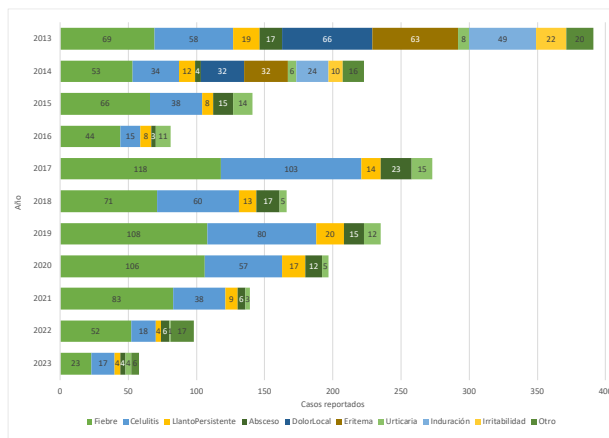
Respecto a los principales hallazgos clínicos, es necesario mencionar que los casos reportados pueden presentar uno o más de estos. En cuanto a la vacuna DTP, se observa que del total de hallazgos clínicos reportados en el periodo 2013-2023, aproximadamente un 73,10% correspondieron a eventos leves. La mayor proporción (29,86%) fueron fiebre, seguido por celulitis (19,50%) y en tercer lugar, convulsión con fiebre (14,87%).

Figura 5. Reporte de hallazgos clínicos eventos adversos graves y leves en relación con la vacuna DTP, Colombia 2013-2023

Hallazgos clínicos eventos adversos graves



Hallazgos clínicos eventos adversos leves



Fuente: Elaboración propia a partir de la información obtenida en SIMIGILA (103)

Las TR de ESAVI por hallazgo clínico con la vacuna DTP fueron menores que las publicadas por la OMS, en todo caso las cifras de OMS son extraídas de estudios controlados, lo que podría explicar el menor valor observado en los sistemas de vigilancia.

La utilidad de comparar las TR locales con los valores de referencia es generar señales de alerta en el caso de ser mayores. En este análisis no se identificó ninguna TR mayor a la referencia, sin embargo, las menores TR también pueden estar relacionadas a subregistro (Tabla 12).

Tabla 12. TR de hallazgos clínicos eventos adversos en Colombia por 100.000 dosis. Vacuna DTP 2013 - 2023

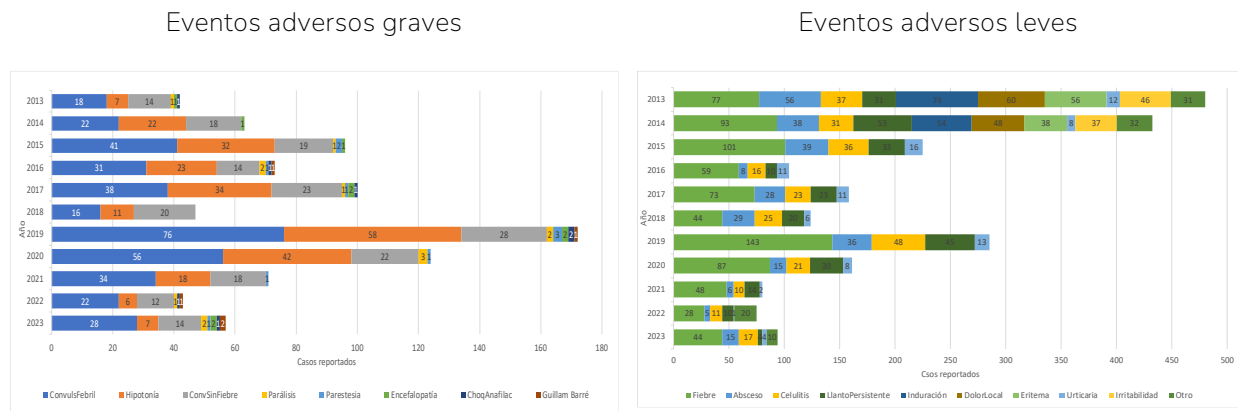
Año	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Promedio 2013-2023	Tasa WHO wP
Grave													
Convulsión Febril	0,79	0,94	1,48	1,69	4,29	2,40	3,04	5,74	5,92	4,78	2,16	3,02	6,00
Convulsión Sin Fiebre	0,57	0,58	0,52	0,61	1,38	0,93	1,64	1,39	0,80	0,54	0,33	0,84	6,00
Hipotonía	0,43	0,22	0,59	0,92	0,69	0,54	0,62	1,23	0,71	0,54	0,17	0,61	57,0 - 250,0
Parálisis	0,14	0,07	-	0,08	0,08	0,15	0,31	0,25	0,27	-	0,17	0,14	Sin Información
Parestesia	0,14	0,07	0,15	0,08	0,08	0,31	-	0,33	-	-	-	0,10	Sin Información
Encefalopatía	0,14	-	-	0,23	0,23	0,15	-	-	-	-	0,33	0,09	3,0 - 53,0
Guillam Barré	-	-	-	-	-	0,23	-	-	0,09	0,09	0,33	0,07	Sin Información
Anafilaxia	-	-	0,07	-	0,08	0,08	0,08	-	0,09	0,09	0,33	0,07	13,00
Leve													
Fiebre	4,94	3,84	4,87	3,37	9,04	5,49	8,41	8,70	7,33	4,69	3,82	5,86	604,0
Celulitis	4,15	2,46	2,81	1,15	7,89	4,64	6,23	4,68	3,36	1,62	2,83	3,80	Sin Información
Llanto Persistente	1,36	0,87	0,59	0,61	1,07	1,01	1,56	1,39	0,80	0,36	0,66	0,93	124,0
Absceso	1,22	0,29	1,11	0,23	1,76	1,32	1,17	0,98	0,53	0,54	0,66	0,89	Sin información
Dolor Local	4,72	2,32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,64	399,0
Eritema	4,51	2,32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,62	727,0
Urticaria	0,57	0,43	1,03	0,84	1,15	0,39	0,93	0,41	0,27	0,09	0,66	0,62	Sin Información
Induración	3,51	1,74	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,48	609,0
Irritabilidad	1,57	0,72	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,21	291,0
Otro	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Sin Información

Se calcula en relación a 100.000 de dosis

Fuente: Elaboración propia a partir de la información obtenida en SIVIGILA (103) y WHO (88)

En cuanto a la vacuna pentavalente, se observa que del total de hallazgos clínicos reportados en el periodo 2013-2023, aproximadamente un 68,42% correspondieron a eventos leves. La mayor proporción (25,66%) fueron fiebre, seguido por convulsión con fiebre (12,30%) y en tercer lugar, celulitis y absceso cada uno con 8,85%.

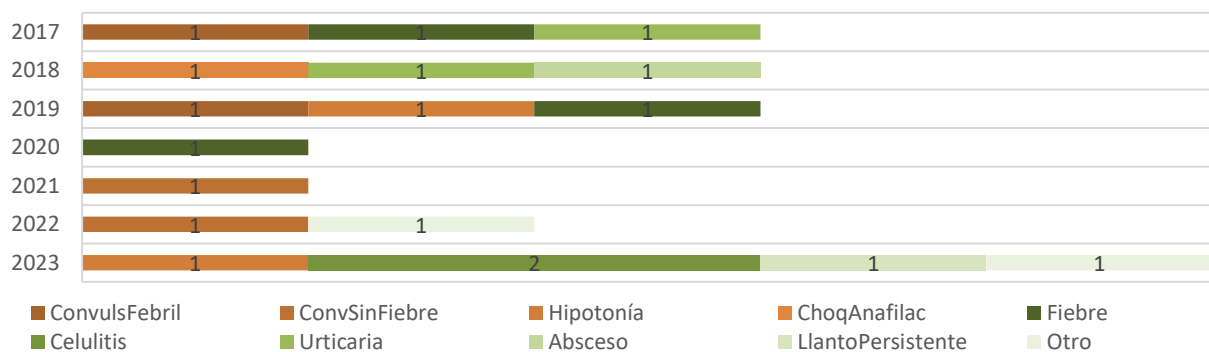
Figura 6. Reporte de hallazgos clínicos eventos adversos graves y leves en relación con la vacuna Pentavalente



Fuente: Elaboración propia a partir de la información obtenida en SIVIGILA (97)

En cuanto a los hallazgos clínicos de los casos notificados para la vacuna hexavalente, a pesar de ser muy pocos los casos, se observan casos de eventos adversos graves y leves esperados en este tipo de vacunas.

Figura 7. Reporte de eventos adversos graves y leves en relación a la vacuna Hexavalente



Fuente: Elaboración propia a partir de la información obtenida en SIVIGILA (97)

La revisión realizada ha mostrado que si bien las vacunas (aP) y (wP) son seguras, tanto los eventos adversos leves como los graves son significativamente menos frecuentes con las vacunas acelulares (aP), tanto para las primeras dosis como para los refuerzos.

Los eventos adversos graves y leves de las vacunas que contienen el componente de *Pertussis* se han venido monitoreando a través del sistema de vigilancia en Colombia. En términos generales, las TR de los ESAVI de las vacunas DTP y Pentavalente de los años descritos se encuentran dentro de los rangos reportados internacionalmente.

En cuanto al perfil de reactogenicidad de las vacunas pentavalentes y hexavalentes en los niños prematuros y con bajo peso, en una revisión sistemática reciente se concluyó que parece ser similar o incluso más favorable en comparación con los lactantes a término, posiblemente debido a una menor capacidad de los bebés prematuros para generar una respuesta inflamatoria.

Existe evidencia que indica que en niños prematuros se ha observado un aumento de la incidencia de apneas y/o bradicardias luego de la primera inmunización con (wP) y (aP). Al respecto, se ha determinado que es el Muy Bajo Peso al Nacer (< 1.500 g) de los niños, el factor de riesgo equivalente, por lo tanto, se ha recomendado mantener en observación por al menos 48 horas después de la primera inmunización a aquellos pacientes con estas características, independientemente del tipo de vacuna que reciban.

5. VIABILIDAD FINANCIERA PARA LA INCLUSIÓN DE LA VACUNA HEXAVALENTE EN EL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES PARA PREMATUROS Y/O DE BAJO PESO AL NACER EN COLOMBIA

Los costos económicos asociados a la implementación de vacunas combinadas incluyen la adquisición, logística y transporte hacia Colombia. El componente principal del costo es el valor mismo de las vacunas. El esquema actual de la vacuna Pentavalente con componente de célula entera para la *Pertussis* + Polio tiene un valor por dosis de USD3,00 (USD1,25 vacuna pentavalente y USD1,75 vacuna de Polio). Teniendo en cuenta que son 3 dosis de primo vacunación (sin contar refuerzo), el valor total de un recién nacido vacunado es de USD9,00.

Por su parte, la vacuna hexavalente con componente acelular de 2 partes para la *Pertussis* tiene un costo unitario de USD21,50, es decir USD64,50 para tres dosis, mientras que la vacuna hexavalente con componente acelular de 3 partes para la *Pertussis* tiene un valor de USD20,00 por dosis (USD60,00 3 dosis).

Finalmente, la vacuna hexavalente con componente de célula completa para la *Pertussis* tiene un valor de USD3,17 por dosis (USD9,50 en total). El costo de las vacunas está expresado en la Tabla 13. Costo vacunas. Esquema actual (Pentavalente) y 3 alternativas (Hexavalente).

Tabla 13. Costo vacunas. Esquema actual (Pentavalente) y 3 alternativas (Hexavalente)

	Pentavalente + Polio (Célula entera)	Hexavalente (acelular 2aP)	Hexavalente (acelular 3aP)	Hexavalente (Célula entera)
Origen	Asia	Europa	Europa	Asia
Costo unitario (USD)	Pentavalente: 1,25 Polio: 1,75	21,50	20,00	3,17
Dosis	3,00	3,00	3,00	3,00
Costo total	9,00	64,50	60,00	9,50

Valores en dólares

Fuente: Fondo Rotatorio para el acceso a las vacunas. Precios 2023

En relación a los costos de adquisición y transporte, el Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud⁷ cobra un porcentaje de 4,25% al adicional al valor de la vacuna por concepto de administración. En relación al costo de fletes y seguros para el traslado de las vacunas hacia Colombia, el PAI tiene un porcentaje determinado para diferentes regiones del mundo de acuerdo al país de origen de la vacuna (que oscilan entre el 3,8% y el 6,0%). La Tabla 14 muestra el costo total (incluyendo administración, fletes y seguros) de las vacunas para el esquema actual y las 3 alternativas de vacuna hexavalente:

Tabla 14. Costo vacuna + Costos asociados. Esquema actual (Pentavalente) y 3 opciones (Hexavalente)

	Pentavalente + Polio (Célula entera)	Hexavalente (acelular 2aP)	Hexavalente (acelular 3aP)	Hexavalente (Célula entera)
Origen	Asia	Europa	Europa	Asia
Costo total (3 dosis)	9,00	64,50	60,00	9,50
Administración OPS (4,25%)	0,38	2,74	2,55	0,43
Flete y seguros	0,54	2,45	2,28	0,54
Costo Total	9,92	69,69	64,83	10,47

Valores en dólares

Fuente: Fondo Rotatorio para el acceso a las vacunas (109) y PAI. Precios 2023

Como se mencionó anteriormente, el PAI cuenta con una estrategia logística que incluye la cadena de frío funcional, manejo adecuado de las vacunas, garantizar una vacunación segura y realizar actividades de vigilancia de enfermedades prevenibles por vacunación. Estas actividades ya cuentan con unos costos

⁷ El Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) es un mecanismo que permite a 41 países de la región adquirir vacunas seguras, de calidad y a mejor precio que si las compraran solos (112).

logísticos y de transporte asumidos por el PAI para todas las vacunas incluidas en el programa, incluyendo el costo asociado del esquema actual (Pentavalente + Polio). Por tal motivo, si se mantiene este esquema o se incluye una vacuna hexavalente (célula completa o acelular) no va a existir un costo adicional para el PAI correspondiente al transporte interno, cadena frío y aplicación de la vacuna. Por tal motivo los costos anteriormente expresados (costo de la vacuna y costos asociados a la compra y transporte hacia Colombia) son los únicos tenidos en cuenta en el análisis.

En relación a la población, como se mencionó anteriormente el número total de niños prematuros y a término con BPN para el año 2022 fueron 84.639 niños (62.736 y 21.903 respectivamente). La Tabla 15 muestra el detalle del Tiempo de Gestación del Nacido Vivo y Peso del Nacido Vivo al Nacer.

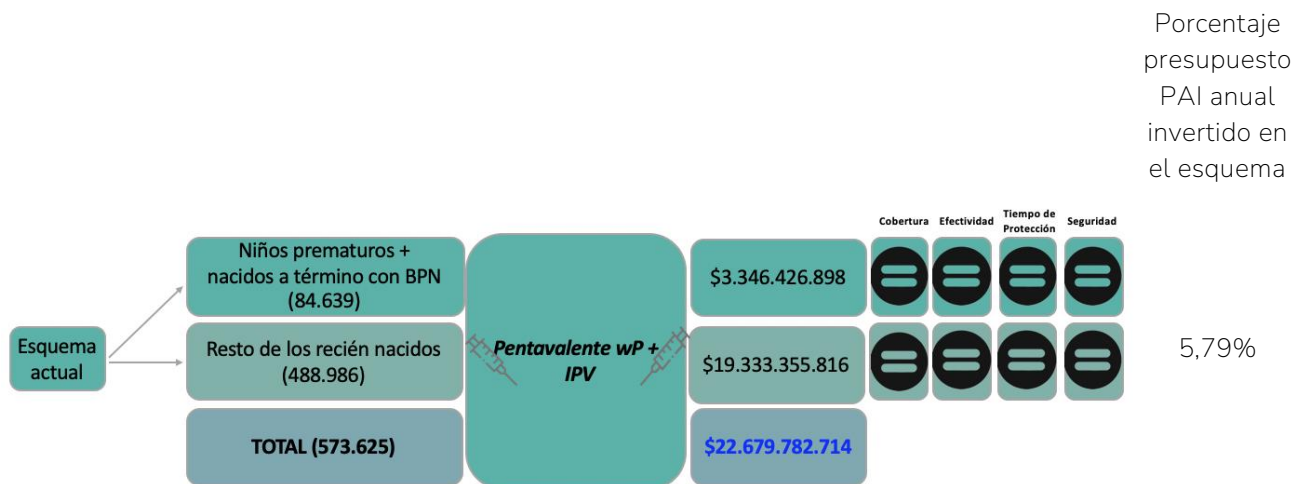
Tabla 15. Información nacidos vivos en Colombia 2022

Tiempo de Gestación del Nacido Vivo (Agrupación CIE10)	Peso del Nacido Vivo al Nacer (Agrupación)									Total
	Menos de 1.000 Gramos	Entre 1.000 - 1.499 Gramos	Entre 1.500 - 1.999 Gramos	Entre 2.000 - 2.499 Gramos	Entre 2.500 - 2.999 Gramos	Entre 3.000 - 3.499 Gramos	Entre 3.500 - 3.999 Gramos	4.000 gramos y Más	Sin Información	
Menos de 21 Semanas de Gestación	17	1	1	0	0	0	0	0	1	20
Entre 22 y 27 Semanas de Gestación	1 746	452	21	1	3	0	0	0	1	2.224
Entre 28 y 36 Semanas de Gestación	672	4 042	9 658	20 975	18 823	5 295	771	107	149	60.492
Entre 37 y 41 Semanas de Gestación	0	31	1 064	20 719	150 746	232 714	86 919	11 535	1 260	504.988
Más de 41 Semanas de Gestación	0	0	0	11	103	283	231	92	6	726
Ignorado el número de Semanas de Gestación	4	7	16	28	268	204	75	28	4 442	5.072
Sin Información de Semanas de Gestación	6	2	5	10	23	39	15	3	-	103
Total	2 445	4 535	10 765	41 744	169 966	238 535	88 011	11 765	5 859	573.625

Fuente: Boletín Técnico nacimientos en Colombia (23)

Teniendo en cuenta esta información, se define el impacto financiero en el PAI de distintos escenarios a partir de las alternativas de vacunas hexavalentes que existen. En primer lugar, el escenario actual en el que se mantiene la vacuna pentavalente + Polio en toda la población de recién nacidos (573.625) tendría un valor económico de COP22.679.782.714 que representaría en el presupuesto PAI anual de 5,79% como muestra la Figura 8.

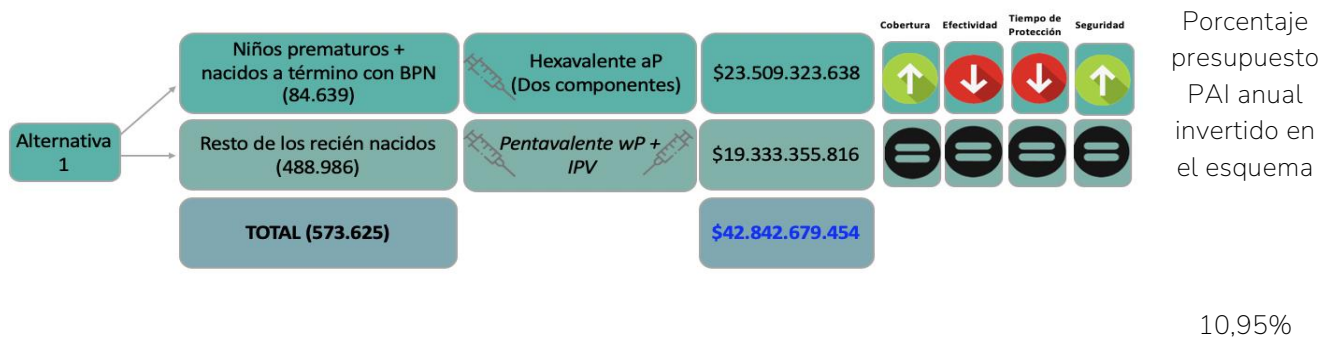
Figura 8. Escenario actual: Continuar con la vacuna pentavalente + IPV en toda la población



Fuente: Elaboración propia con información disponible de (19,87,88)

La primera alternativa corresponde a que el PAI incluya la vacuna hexavalente aP de dos y tres componentes para los niños prematuros y nacidos a término con bajo peso al nacer y mantenga la vacuna pentavalente + IPV para el resto de los recién nacidos como lo muestra la Figura 9. Si se aplicara la vacuna hexavalente con componente acelular de 2 partes para la *pertussis* (Figura 9 arriba) el incremento del costo al vacunar con 3 dosis a los menores de un año sería de un 88,90% mientras que si se aplicara la vacuna hexavalente con componente acelular de 3 partes para la *pertussis* el incremento del costo al vacunar con 3 dosis a los menores de un año sería de un 81,67%.

Figura 9. Ofrecer vacuna aP hexavalente de 2 y 3 componentes a los prematuros y RN con BPN y continuar con la vacuna pentavalente + IPV con el resto de RN

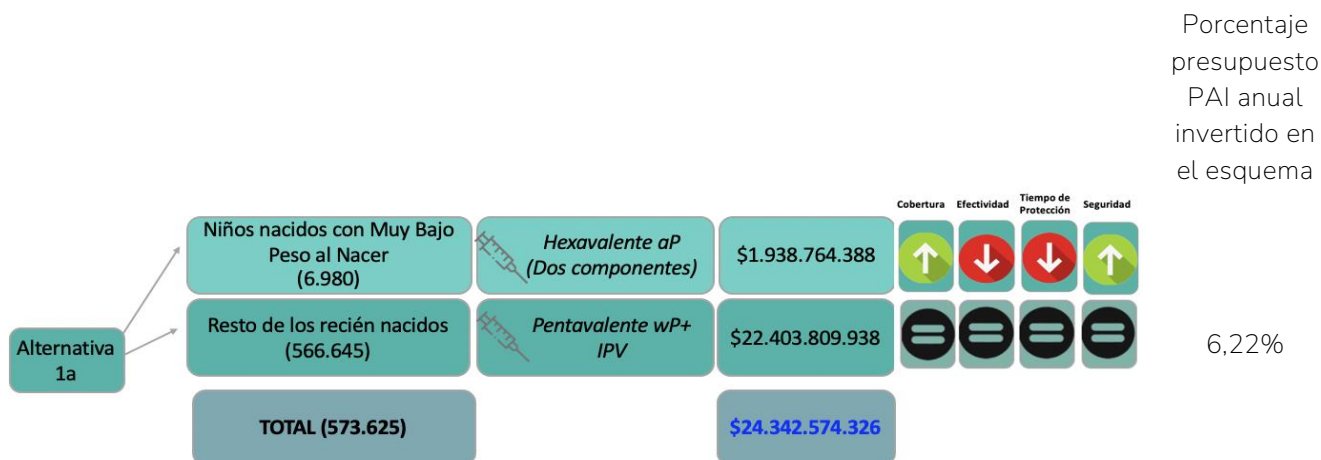




Fuente: Elaboración propia con información disponible de (19,87,88)

Otra alternativa se asocia a las decisiones tomadas en países como Argentina y Brasil, que han introducido la vacuna acelular en niños con muy bajo peso al nacer. En esta alternativa el resto de la población de recién nacidos recibe el esquema actual de vacuna pentavalente + IPV. La Figura 10 muestra esta alternativa con las dos opciones de aplicación de vacuna hexavalente con componente acelular de 2 partes para la *pertussis* (arriba), lo que representaría un aumento del 7,33% con respecto al costo actual y la aplicación de la vacuna hexavalente con componente acelular de 3 partes para la *pertussis* (abajo) tendría un incremento del costo del 6,73%.

Figura 10. Ofrecer una vacuna aP hexavalente (2 y 3 partes) a los RN con muy BPN (<1500 gms) y continuar con la vacuna pentavalente + IPV con el resto de RN (Caso Argentina)



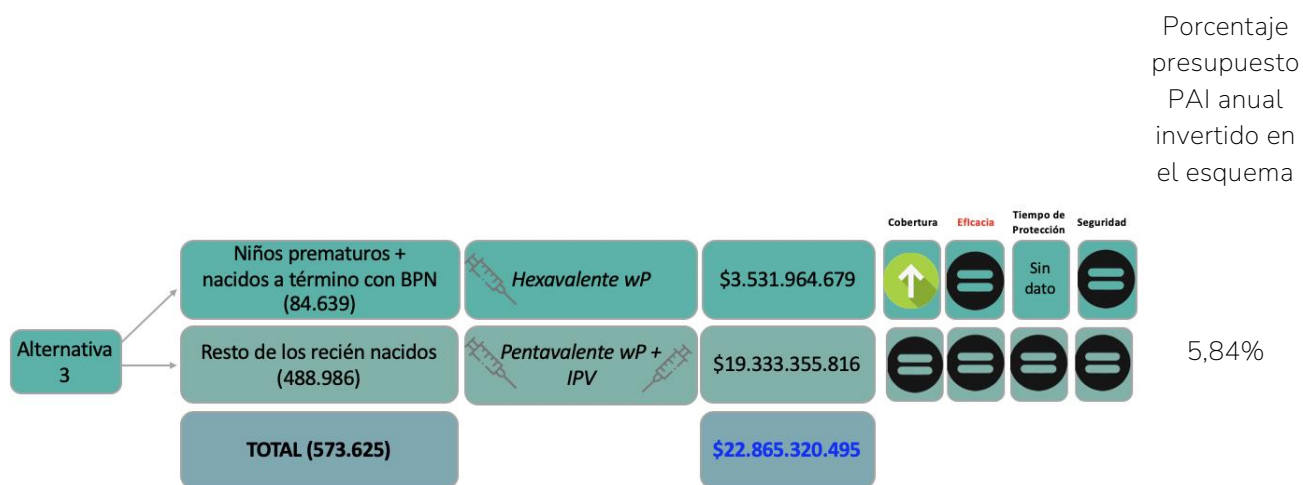
Porcentaje presupuesto PAI anual invertido en el esquema



Fuente: Elaboración propia con información disponible de (19,87,88)

Otra alternativa parte de la recomendación de la OMS/OPS de introducir la vacuna hexavalente de célula entera que estará disponible a partir del año 2025. En este escenario la vacuna hexavalente con componente de célula completa para la *pertussis* se aplicaría a los niños prematuros y los nacidos a término con bajo peso al nacer y se sigue proporcionando la vacuna pentavalente + IPV al resto de los recién nacidos. La Figura 11 muestra el detalle de esta alternativa en la que, si se vacunaran 3 dosis a los menores de un año, representaría un incremento de 0,81% con respecto al costo actual.

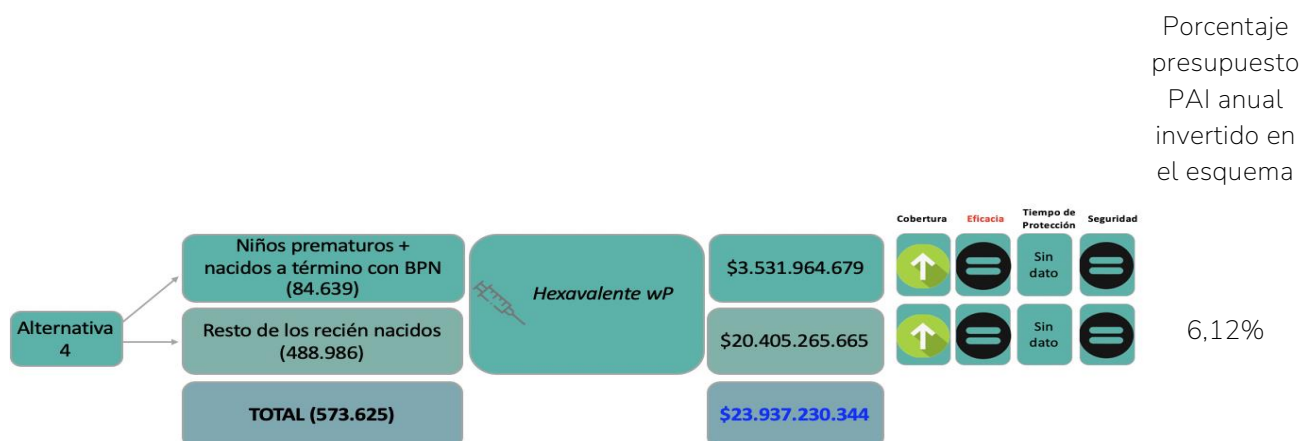
Figura 11. Ofrecer una vacuna wP hexavalente a los prematuros y RN con BPN y continuar con la vacuna pentavalente + IPV con el resto de RN



Fuente: Elaboración propia con información disponible de (19,87,88)

Asimismo, se plantea la siguiente alternativa que corresponde a introducir la vacuna hexavalente con componente de célula entera para la *pertussis* que estará disponible a partir de 2025 a toda la población de recién nacidos. Esta alternativa tendría un incremento en el costo frente a la situación actual del 5,54% (3 dosis a los menores de un año). La Figura 12 muestra la composición de esta alternativa.

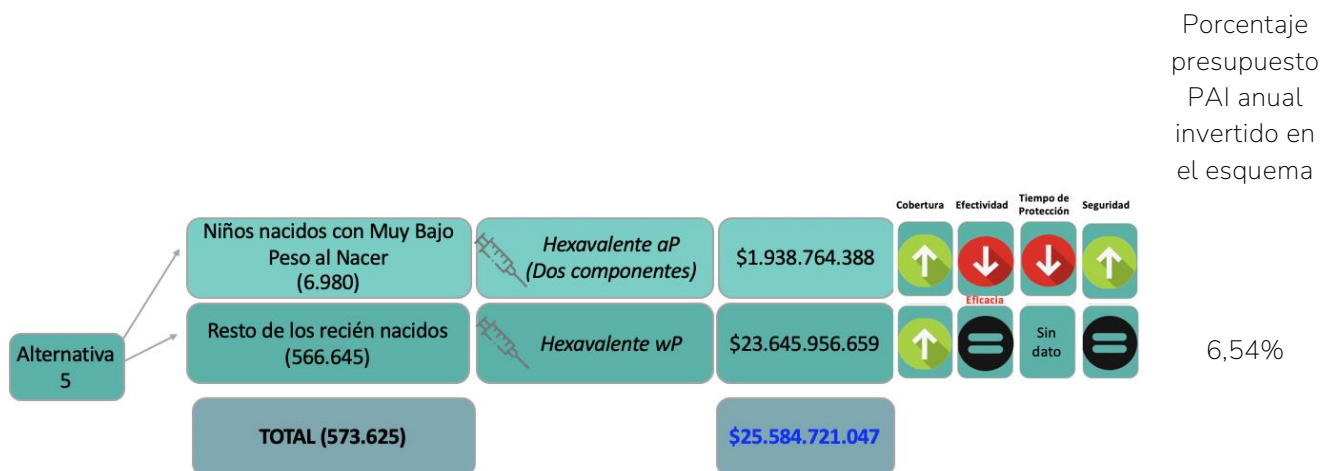
Figura 12. Ofrecer una vacuna wP hexavalente a todos los RN



Fuente: Elaboración propia con información disponible de (19,87,88)

Finalmente, se han analizado el escenario de que el PAI incluye la vacuna hexavalente con componente acelular (2 y 3 partes) para los niños con muy bajo peso al nacer (<1500g) y para el resto de recién nacidos se aplica la vacuna hexavalente con componente de célula entera (a partir del año 2025). La Figura 13 muestra estas alternativas. Si se aplicara la vacuna hexavalente con componente acelular de 2 partes (arriba) el incremento en el costo de vacunar con 3 dosis a los menores de un año sería de un 12,80% con respecto al costo actual y si se aplicara la vacuna hexavalente con componente acelular de 3 partes (abajo) el incremento en el costo frente a la situación actual sería del 12,21%.

Figura 13. Ofrecer una vacuna aP hexavalente a los RN con muy BPN (<1500 gms) y una vacuna wP hexavalente al resto de RN





Fuente: Elaboración propia con información disponible de (19,87,88)

La Tabla 16 muestra el resumen de la variación porcentual del costo vs. el esquema actual para las alternativas planteadas.

Tabla 16. Comparativo costo esquema actual Vs. alternativas

	Esquema actual	Alternativa 1	Alternativa 1a	Alternativa 2	Alternativa 2a	Alternativa 3	Alternativa 4	Alternativa 5	Alternativa 5a
Incremento porcentual costo Vs. esquema actual	0,00%	88,90%	7,33%	81,67%	6,74%	0,82%	5,54%	12,81%	12,21%
Porcentaje presupuesto PAI anual invertido en el esquema	5,79%	10,95%	6,22%	10,53%	6,19%	5,84%	6,12%	6,54%	6,50%

Fuente: Elaboración propia con información disponible de (23,109,110)

De acuerdo a lo anterior, hay una diferencia de costos considerable, si se plantea introducir esquemas de vacunación con vacuna hexavalente con componente acelular para la *Pertussis* versus mantener el esquema actual o la vacuna hexavalente con componente de célula completa para la *Pertussis*. Esto es consistente con el análisis de minimización de costos y análisis de impacto en el presupuesto, al introducir una vacuna hexavalente con componente acelular de 3 partes para la *Pertussis* en Colombia, realizado en 2021, en el cual el costo de la vacuna propuesta sería entre USD49 y USD70 dólares superior al esquema actual, y la minimización de costos al aplicar el esquema alternativo correspondería a la reducción de costos logísticos, de administración, social y de efectos adversos (111).

6. CONCLUSIONES

Acerca de los niños prematuros y NT con BPN

Los estudios han encontrado que la transferencia pasiva de anticuerpos maternos ocurre después de la semana 28 de gestación. En este contexto, resaltan que los bebés prematuros que nacen después de esta fecha, si bien se benefician de este tipo de anticuerpos, lo harán en concentraciones más bajas y durante un período más corto, mientras que los nacidos antes de la mencionada semana, no tendrán cantidades significativas de anticuerpos maternos. Por tanto, los niños prematuros pueden experimentar una mayor frecuencia y gravedad de enfermedades prevenibles por vacunación.

La evidencia ha mostrado que si bien, los bebés prematuros parecen tener respuestas de anticuerpos a las vacunas más bajas que los bebés nacidos a término, la eficacia de las vacunas en ellos sigue siendo alta, por lo tanto, en general, los bebés prematuros en condición clínica estable, independientemente del peso al nacer, deben ser inmunizados con dosis de vacunas apropiadas para su edad a la misma edad cronológica y según el mismo calendario que los bebés nacidos a término para ser protegidos contra enfermedades prevenibles por vacunación.

La evidencia revisada resalta que los bebés prematuros, especialmente aquellos que pesan menos de 1.500 gramos al nacer, tienen un mayor riesgo de sufrir apnea y bradicardia después de la vacunación en comparación con los bebés nacidos a término. Cuando se presentan estos episodios, generalmente son autolimitados, desaparecen dentro de las 48 horas y no alteran el progreso clínico general del bebé. En este contexto, recomiendan que los bebés prematuros que se encuentren hospitalizados tengan monitorización cardíaca y respiratoria continua durante 48 horas después de su primera inmunización.

La OMS/OPS recomienda que los bebés prematuros sean vacunados según la edad cronológica como otros bebés, sin corrección por edad gestacional o peso al nacer, excepto en la vacunación contra la hepatitis B en quienes pesan menos de 2.000 gramos, debido a una respuesta inmune reducida documentada. Por lo tanto, a los niños con esta condición y a bebés prematuros, indican, se puede administrar una dosis al nacer que no debe contar como parte de la serie primaria de 3 dosis de la vacuna contra la hepatitis B. Las 3 dosis de la serie primaria estándar deben administrarse según el calendario nacional de vacunación.

La OPS/OMS también afirma que la vacunación de las mujeres embarazadas es la estrategia adicional más rentable para prevenir la tosferina en bebés demasiado pequeños para ser vacunados y parece ser más eficaz y favorable que vacunar a quienes rodean a los recién nacidos.

Acerca de las vacunas

La vacuna pentavalente y las hexavalentes que se encuentran precalificadas por la OMS/OPS y que actualmente son ofrecidas en el portafolio del Fondo Rotatorio, son similares en cuanto a los componentes

que hacen parte de su contenido, a excepción del componente de tos ferina, en el que pueden ser de célula entera (wP) o acelular (aP).

En respuesta a *i)* la alta demanda de vacunas con células enteras (wP), utilizadas en la mayoría de los países en desarrollo, *ii)* a las recomendaciones de la OMS para que los programas nacionales continúen usando este tipo de vacuna en el esquema primario de vacunación y *iii)* la evidencia que sugiere que la inmunidad conferida por las vacunas (aP) tiene una duración de protección más corta; se han comenzado a desarrollar nuevas vacunas hexavalentes (wP).

En junio de 2024, la OPS/OMS compartió con los países, un documento técnico sobre la primera vacuna hexavalente de células enteras (wP), que recibió precalificación de la OMS en mayo del 2024 y que estará disponible a través del Fondo Rotatorio a partir de principios del año 2025.

Cobertura

En la actualidad no es posible verificar indicador de cobertura vacunal específica de niños prematuros y nacidos a término con bajo peso al nacer en el país, dado que el registro de las vacunas no tiene ese nivel de desagregación. Por esto, los análisis anuales hacen mención a la cobertura general de la población menor de un año de edad independientemente de la edad gestacional de nacimiento o el peso al nacer.

Puesto que los esquemas de vacunación de la infancia incluyen varias vacunas, las presentaciones combinadas representan una oportunidad para reducir la cantidad de inyecciones, aliviar la preocupación de los padres o cuidadores y proveedores asociada a este proceso, y de manera indirecta, podría disminuir las oportunidades perdidas que representan un obstáculo para aumentar la cobertura de vacunación.

Si bien es cierto, la evidencia muestra que la existencia de vacunas conjugadas y combinadas impacta positivamente la cobertura de vacunación, es importante resaltar que este indicador es un resultado multifactorial que también se ve impactado por condiciones sociales, económicas y culturales de los lugares en los que se plantea su implementación.

En Colombia como en muchos otros países, se ha evidenciado que la mayor proporción de las oportunidades perdidas de vacunación están directamente relacionadas con el personal sanitario y no con los cuidadores o padres de familia, es decir que las estrategias para disminuir las oportunidades perdidas deben enfocarse principalmente en los profesionales del área de la salud.

En lo relacionado con el uso de vacunas de célula entera (wP) y acelulares (aP), en la mayor parte de los países en los que se cambió de la vacuna *Pertussis* de célula entera (wP) a vacuna *Pertussis* acelular (aP) revisados en este análisis, se evidenció un aumento significativo entre las medianas de la cobertura con DPT3, después de la introducción de la vacuna acelular (aP), es decir que el cambio benefició las coberturas.

A pesar de que actualmente las vacunas Pentavalente y Polio se aplican simultáneas pero separadas, esta condición no representa una diferencia significativa en la cobertura de una y de otra en el país. Sin

embargo, pasar a una vacuna hexavalente (con una única inyección), eliminaría la posibilidad de que existan diferencias entre las coberturas de las dosis de pentavalente e IPV.

Eficacia/Efectividad

Existen factores que dificultan la comparación e interpretación de los datos del poder inmunógeno de las vacunas wP y aP, entre los cuales se encuentran: *i)* No se ha establecido un correlato inmunitario de la protección contra la tos ferina, *ii)* tanto las vacunas wP como las aP pueden contener antígenos diferentes y se obtienen mediante diversos métodos de producción y control, lo cual determina variaciones en las respuestas inmunitarias correspondientes, y, *iii)* muchos de los ensayos controlados utilizan diferentes definiciones de caso y métodos de confirmación.

La evidencia revisada mostró que la eficacia de las vacunas incluidas en las presentaciones combinadas pentavalente y hexavalente, son semejantes para las enfermedades contra las que protegen (>95%), excepto para *Pertussis*, en cuyo caso, las vacunas wP alcanzaron una tasa de seroprotección que varió entre el 75,10% (hexavalente con primovacuna de 3 dosis) y el 94,50% (Primer refuerzo).

No obstante, los resultados de eficacia, un creciente conjunto de evidencia procedente de modelos animales que ha sido referenciado por la OMS y por varias de las revisiones sistemáticas estudiadas, sugiere que las vacunas aP no previenen la colonización de las vías respiratorias superiores ni inducen inmunidad esterilizante de la mucosa, generando poblaciones completamente inmunizadas que transmiten tos ferina como portadores asintomáticos.

Sumado a ello, la Asociación Española de Vacunología ha referenciado estudios que indican que los anticuerpos anti fimbrias pueden actuar para evitar la fijación del microorganismo a la superficie de las células epiteliales, por lo tanto, concluyen que FIM2 y FIM3 pueden tener un papel importante que pueden proporcionar protección de grupo, estos componentes no están incluidos en las vacunas acelulares ofrecidas actualmente en el región.

En relación con la efectividad, se encontró que países como Canadá, Australia, Estados Unidos, Portugal y Reino Unido observaron un resurgimiento de la tos ferina después del cambio de la vacuna wP a la vacuna aP. Uno de los estudios en Canadá, puso en evidencia que los individuos que recibieron la serie de tres dosis con la vacuna acelular (aP) tenían 2,2 veces más probabilidades de contraer la enfermedad que aquellos que recibieron la serie de tres dosis con la vacuna de células enteras (wP) y que la baja efectividad en la población después de los 4 años de la aplicación de la vacuna (aP) era atribuible a la disminución de la inmunidad.

Sin embargo, en nuestra revisión se encontraron dos estudios de efectividad realizados en Austria en el que la efectividad estimada de las vacunas (entendida como la proporción de casos prevenidos) fue del 79% para el periodo en el que solo se aplicaron vacunas con componente de células completas (wP) y del 92% para las vacunas con componente acelular; y en México, en el que la efectividad fue de 96,4% y 95,7% respectivamente, ponen de manifiesto la heterogeneidad de los resultados publicados al respecto.

En relación con la efectividad en niños prematuros, la evidencia indica que las vacunas combinadas con componente acelular para la *Pertussis* generan anticuerpos, aunque con seropositividad inferior para ciertos serotipos de IPV (serotipo III), la toxina acelular de la tos ferina y hepatitis B. Un estudio que comparó la efectividad entre vacuna de célula entera y acelular para tosferina concluyó que la efectividad fue similar en niños prematuros y a término después del esquema primario de 3 dosis.

Protección

La evidencia revisada permite concluir que las vacunas disponibles de célula entera (wP) y acelular (aP) contra la tos ferina provocan una buena respuesta inmunitaria inicial (primer año de vida). Sin embargo, las vacunas de célula entera (wP) han mostrado una protección duradera que puede conservarse hasta por 10 años, mientras que en las vacunas acelulares la protección puede variar entre 3 y 5 años después de la primovacuna, es decir que esta última, produce un tiempo de protección menor.

En países como Canadá y Estados Unidos, donde se cambió a vacuna acelular (aP), se ha estimado que por cada año transcurrido desde la última vacunación con esta vacuna, hubo un aumento del 27 % y 11,7% respectivamente, en las probabilidades de dar positivo en la prueba de tos ferina, mientras que recibir una o más dosis de vacuna de células completas en la serie primaria, proporcionó una protección significativa contra la tos ferina más de una década después.

Los resultados de recientes estudios epidemiológicos indican que la vacunación infantil con vacuna de célula entera (wP) induce una inmunidad más duradera que la vacunación con vacunas aP y que dosis de refuerzo de vacuna acelular (aP) dan como resultado una expansión limitada del subconjunto de memoria y/o una duración progresivamente más corta de la protección contra la enfermedad, en tanto que adolescentes que originalmente recibieron esquema primario de vacuna acelular (aP) tienen una menor capacidad para responder a una vacuna de refuerzo.

Aunque se buscó literatura sobre el tiempo de protección conferida por las vacunas hexavalente versus pentavalentes (completas o acelulares) en niños prematuros y nacidos a término con BPN, la información es escasa; muchas de las publicaciones disponibles no distinguían entre bebés prematuros y a término, ni entre bebés con peso bajo o normal al nacer, incluso la revisión sistemática del año 2023, menciona que ninguno de los estudios revisados proporcionó datos sobre la protección contra las enfermedades cubiertas por las vacunas pentavalentes y hexavalentes en bebés prematuros y que se necesita más investigación sobre este tema.

No en todas las publicaciones se describe los esquemas de vacunación utilizados para la población evaluada. Además, la administración de vacunas de rutina durante el primer año de vida en bebés prematuros se asocia con niveles protectores de anticuerpos contra la mayoría de los antígenos en las publicaciones. En muchos de ellos, se afirma que la respuesta es menor en lactantes con muy bajo peso al nacer o en prematuros extremos.



Los estudios que se revisaron afirman que, en protección contra Difteria, tétanos y tosferina, es importante contar con una cobertura de vacunación alta en madres gestantes para que sea exitosa y de protección a los frutos en sus primeras semanas de vida.

Seguridad

Desde hace varios años existe un debate sobre la seguridad de las vacunas, especialmente en lo relacionado con la de *Pertussis*, ya que, en sus inicios, las de células enteras (wP), si bien efectivas, se asociaron con efectos secundarios más frecuentes y severos en comparación con las vacunas acelulares (aP). Así mismo, existe una preocupación frente a la administración de vacunas a bebés prematuros y con bajo peso al nacer, que se considera que tienen menos probabilidades de desarrollar una respuesta inmune adecuada y que tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos.

La OMS ha indicado que las vacunas aP y wP son seguras y que son falsas las asociaciones que se han hecho entre las vacunas wP con la aparición de problemas neurológicos a largo plazo. Asimismo, ha indicado que las vacunas combinadas no han producido eventos adversos que no se hayan observado con los componentes individuales y que con la salvedad de los individuos que han sufrido una reacción anafiláctica, que son muy infrecuentes, después de la administración de las vacunas wP o aP, no hay contraindicaciones para el uso de estas.

La evidencia ha mostrado que los principales eventos adversos locales de la vacuna de *Pertussis* son la pérdida del apetito, somnolencia, fiebre, irritabilidad/inquietud, llanto prolongado, vomito, dolor/sensibilidad, enrojecimiento e hinchazón/induración, los cuales son significativamente menos frecuentes con las vacunas acelulares (aP) que con las vacunas de células enteras (wP) para las primeras dosis y las dosis de refuerzo.

Como eventos adversos sistémicos de la vacuna de *Pertussis* se han documentado encefalopatía, convulsiones y episodios de hipotonía e hiporeactividad. No obstante lo anterior, en los estudios revisados no se observaron casos de encefalopatía con vacunas wP y aP; por su parte, el RR de convulsiones (0.47 IC: 0.31 - 0.73) y el RR de hipotonía e hiporeactividad (0.26 IC: 0.08 - 0.81) fue significativamente más bajo en los participantes que recibieron la vacuna acelular comparada con aquellos que recibieron la vacuna de células completas.

En cuanto al perfil de reactogenicidad de las vacunas pentavalentes y hexavalentes en los niños prematuros y con bajo peso, en una revisión sistemática reciente se concluyó que parece ser similar o incluso más favorable en comparación con los lactantes a término, posiblemente debido a una menor capacidad de los bebés prematuros para generar una respuesta inflamatoria.

La evidencia indica que si bien se ha observado un aumento de la incidencia o aparición de eventos cardiorespiratorios como apneas y/o bradicardias luego de la primera inmunización con DTPw (células enteras) o DTPa (acelular) en niños prematuros, es el bajo peso de los niños el factor de riesgo peso al nacer (< 1.500 g) equivalente a ambos tipos de vacuna (célula completa y acelular para el componente de

Pertussis). Por lo tanto, se ha recomendado mantener en observación por al menos 48 horas después de la primera inmunización a aquellos pacientes con estas características.

Análisis de viabilidad financiera

Para este análisis se tuvieron en cuenta los costos de las vacunas y los gastos asociados al envío y logística desde el país de origen hasta Colombia. Es importante resaltar que los costos asociados al transporte hacia las diferentes partes del país y la aplicación de las vacunas a los pacientes no son asumidos directamente por el PAI, de tal manera que no fueron tenidos en cuenta para este estudio de viabilidad financiera de inclusión de la vacuna hexavalente al PAI.

Asimismo, actualmente existe un esquema de vacunación que protege contra las seis enfermedades a través de la vacuna hexavalente pero por medio del esquema pentavalente + polio. Esta es otra razón para no concentrarse en los costos asociados a transporte interno y logística y aplicación (ya existen actualmente por el esquema actual) sino únicamente en los costos de las vacunas.

Específicamente en este aspecto las alternativas de vacunas hexavalentes disponibles en el mercado tienen un costo que varía desde USD9,50 (COP41.730 tres dosis) hasta USD69,69 (COP277.760 tres dosis). Esto implicaría un aumento del costo en relación al esquema actual de entre el 5,54% hasta el 602,52% si se planteara vacunar a toda la población de recién nacidos exclusivamente con alguna de estas vacunas hexavalentes. Este análisis es consistente con un estudio de minimización de costos asociados a la vacuna hexavalente en Colombia según el cual el costo de la vacuna hexavalente con componente acelular para la *Pertussis* sería superior en un 525% y la minimización de costos al aplicar ese esquema se lograría debido a la reducción de costos logísticos, de administración, social y de efectos adversos (94).

Para la aplicación del esquema primario de tres dosis se recomienda un esquema especial con vacuna hexavalente con componente acelular para la *pertussis* para los niños nacidos con Muy Bajo Peso al Nacer (menos a 1.500gr) ya que esta población tiene mayor incidencia de eventos postvacunación como apnea, bradicardia y desaturación y esta vacuna muestra menor reactividad. En cuanto al resto de los niños menores de un año y teniendo en cuenta la evidencia asociada a la efectividad y el tiempo de protección, se recomienda que reciban vacunas con componente de célula entera para la *pertussis* (actualmente la vacuna pentavalente más polio y una vez esté disponible en el Fondo Rotatorio para el Acceso a las Vacunas, reciban la vacuna hexavalente).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. M. Prygiel, E. Mosiej, P. Górská, A.A. Zasada. *Diphtheria–Tetanus–Pertussis Vaccine: Past, Current & Future. Future Microbiol.* 17(3):185–97(2022);
2. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Peru. *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020. Eficacia y seguridad de la vacuna hexavalente que contiene la forma acelular en comparación a la vacuna pentavalente (con componente de células completas) en niños que presentan problemas neurológicos.* Lima; 2020.
3. World Health Organization. *Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015.* Geneva; 2015 Aug.
4. J.T. Poolman, H.O. Hallander. *Acellular pertussis vaccines and the role of pertactin and fimbriae. Expert Rev Vaccines.* 6(1):47–56(2007);
5. P. Olin. *Commentary: The best acellular pertussis vaccines are multicomponent. Pediatr Infect Dis J.* 16(5):517–9(1997);
6. T. Jefferson, M. Rudin, C. DiPietrantonj. *Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. Vaccine.* 21(17–18):2003–14(2003);
7. S. Mattoo, J.D. Cherry. *Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. Clin Microbiol Rev.* 18(2):326–82(2005);
8. A.R. Gorringe, T.E. Vaughan. *Bordetella pertussis fimbriae (Fim): relevance for vaccines. Expert Rev Vaccines.* 13(10):1205–14(2014);
9. Asociación Española de Vacunología. *Bordetella pertussis fimbriae (Fim): relevance for vaccines.* 2014.
10. Á. Gentile, J.P. Torres-Torreti, P. López-López, R. Ulloa-Gutierrez. *Cambios epidemiológicos y actualidades sobre vacunación contra Bordetella pertussis en Latinoamérica. Revista chilena de infectología.* 38(2):232–42(2021);
11. World Health Organization. *Introduction of ap (acellular pertussis) vaccine [Internet].* 2024 [cited 2024 Sep 18]. Available from: [https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/introduction-of-ap-\(acellular-pertussis\)-vaccine?ISO_3_CODE=&YEAR=](https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/introduction-of-ap-(acellular-pertussis)-vaccine?ISO_3_CODE=&YEAR=)
12. Ministerio de Salud Pública de Paraguay. *Vacuna hexavalente, la mejor defensa y protección contra seis enfermedades [Internet].* Asunción; 2023 Jun [cited 2024 Sep 18]. Available from: <https://www.mspps.gov.py/portal/27641/vacuna-hexavalente-la-mejor-defensa-y-proteccion-contraseis-enfermedades.html>
13. Ministerio de Salud Gobierno de El Salvador. *Lineamientos técnicos para la prevención y control de las enfermedades inmunoprevenibles [Internet].* 2024 [cited 2024 Sep 18]. Available from: https://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientostecnicosparalaprevencionycontroldelasenfermedadesinmunoprevenibles-Acuerdo-Ejecutivo-221-03072024_v4.pdf

14. *MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL. INFORME TÉCNICO VACINA PENTA ACELULAR VACINA HEXA ACELULAR. Brasília; 2021.*
15. *Sociedad Argentina de vacunología y epidemiología. Prematurez: vacunación en niños y niñas. (2022);*
16. *Ministerio de Salud. Gobierno de la República Argentina. Recién Nacidos Prematuros: Vacuna Séxtuple Acelular Lineamientos Técnicos. 2013.*
17. *Secretaría de Salud de Bogotá. Informe de resultados Proyecto piloto vacunación hexavalente a población de recién nacidos prematuros en Bogotá. Bogotá; 2023.*
18. *Ministerio de Salud y Protección Social. Actualización de los Lineamientos Técnicos para la implementación de Programas Madre Canguro en Colombia, con énfasis en la nutrición del neonato prematuro o de bajo peso al nacer. Bogotá; 2017 Nov.*
19. *World Health Organization. WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant. 2022.*
20. *World Health Organization. WHO Position Papers - Recommendations for Routine Immunization. 2024 Apr.*
21. *S. Esposito, D. Serra, L. Gualtieri, L. Cesati, N. Principi. Vaccines and preterm neonates: Why, when, and with what. Early Hum Dev. 85(10):S43–5(2009);*
22. *A. Gagneur, D. Piquier, C. Quach. Immunization of preterm infants. Hum Vaccin Immunother. 11(11):2556–63(2015);*
23. *Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Boletín técnico Nacimientos en Colombia. Bogotá; 2023 Jun.*
24. *Government of Canada. Immunization of infants born prematurely: Canadian Immunization Guide. 2015 Jul.*
25. *Morales. F. Conozca 3 tipos de investigación: Descriptiva, Exploratoria y Explicativa. Cooperación en Red Euro Americana para el Desarrollo Sostenible. (2012);*
26. *Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica Sala Situacional del Programa Ampliado de Inmunizaciones PAI. Bogotá; 2013.*
27. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2012.*
28. *Norberto Giglio, Julia Bakira, Angela Gentile. Eficacia, efectividad e impacto en vacunas: ¿es lo mismo? Eficacia, efectividad e impacto en vacunas: ¿es lo mismo? Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires. 268(60):34–41(2018);*
29. *Portal Europeo De Información Sobre Vacunación. Cómo funcionan las vacunas [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 25]. Available from: <https://vaccination-info.europa.eu/es/acerca-de-las-vacunas/como-funcionan-las-vacunas>*

30. INVIMA Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. *Lineamiento General para la gestión de eventos adversos posteriores a la vacunación (EAPV)*. Bogotá; 2024.
31. A. Shono, M. Kondo. *Mothers' preferences regarding new combination vaccines for their children in Japan, 2014*. *Hum Vaccin Immunother.* 13(4):766–71(2017);
32. H. Kalies, V. Grote, T. Verstraeten, L. Hessel, H.-J. Schmitt, R. von Kries. *The use of combination vaccines has improved timeliness of vaccination in children*. *Pediatr Infect Dis J.* 25(6):507–12(2006);
33. L.E. Happe, O.E. Lunacsek, D.T. Kruzikas, G.S. Marshall. *Impact of a pentavalent combination vaccine on immunization timeliness in a state Medicaid population*. *Pediatr Infect Dis J.* 28(2):98–101(2009);
34. M. Tampi, A. Carrasco-Labra, K.K. O'Brien, M. Velandia-González, R. Brignardello-Petersen. *Systematic review on reducing missed opportunities for vaccinations in Latin America*. *Revista Panamericana de Salud Pública.* 46:1(2022);
35. Herrera Vargas Ronny Roberth, Muñoz Morales Martha Elizabeth. *EL ROL DE ENFERMERIA EN LA APLICACIÓN DEL ESQUEMA DE INMUNIZACION*. [Milagro]: UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO; 2019.
36. Méndez Castillo Jaime Alberto. *Diferencias y similitudes relacionadas con las oportunidades perdidas de vacunación en tres localidades de la ciudad de Bogotá D.C.* [Bogotá]: Universidad Nacional de Colombia; 2015.
37. M. O'Ryan, A.E. Calvo, M. Espinoza, N. Vega, A.J. Lagomarcino, H. López Castillo, et al. *Parent reported outcomes to measure satisfaction, acceptability, and daily life impact after vaccination with whole-cell and acellular pertussis vaccine in Chile*. *Vaccine.* 38(43):6704–13(2020);
38. ASCON Asociación Colombiana de Neonatología. *CONSENSO DE EXPERTOS VACUNACIÓN EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO: JUSTIFICACIÓN DE VACUNA HEXAVALENTE*. Bogotá; 2021 Feb.
39. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *PAPEL DE LAS VACUNAS COMBINADAS CON COMPONENTES PERTUSSIS PARA LA RECUPERACIÓN DE ESQUEMAS EN LATINOAMÉRICA*. 2021 Oct.
40. World Health Organization. *WHO Mortality Database*. <https://www.who.int/data/data-collection-tools>. 2024.
41. Rojas Sotelo JC, Prieto Alvarado FE. *Vacuna pentavalente y coberturas de vacunación en menores de un año. Colombia 2000-2003*. *Journal of Public Health Universidad Nacional de Colombia.* (2006);
42. G. Chaloner-Larsson, World Health Organization. *Training Manual on the Critical Regulatory Function for Vaccines: Evaluation of Clinical Performance Through Authorized Clinical Trials : Prepared for National Regulatory Authorities of Vaccine-procuring and Vaccine-producing Countries*. Geneva: World Health Organization; 2003.
43. Centers for Disease Control and Prevention. *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*. Atlanta; 2012.

44. W.H. Foege. *Vaccines and World Health—Science, Policy and Practice*. *Am J Trop Med Hyg*. 52(2):199–199(1995);
45. World Health Organization. *Vaccine efficacy, effectiveness and protection*. 2021 Jul.
46. World Health Organization. *Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations*. 2020 Oct.
47. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), World Health Organization. *SAGE pertussis working group Background paper*. Geneva; 2014 Mar.
48. J.M. Warfel, T.J. Merkel. Reply to Domenech de Cellès et al.: *Infection and transmission of pertussis in the baboon model*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(7):E718(2014);
49. A. Saso, B. Kampmann, S. Roetyneck. *Vaccine-Induced Cellular Immunity against Bordetella pertussis: Harnessing Lessons from Animal and Human Studies to Improve Design and Testing of Novel Pertussis Vaccines*. *Vaccines (Basel)*. 9(8):877(2021);
50. A.J. Chitkara, R. Parikh, A. Mihalyi, S. Kolhapure. *Hexavalent Vaccines in India: Current Status*. *Indian Pediatr*. 56(2019);
51. SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD. *Hexasiil*. Hadapsar; 2022 Jul.
52. Sanofi Pasteur. *HEXAXIM*. Lyon; 2023 Feb.
53. GlaxoSmithKline Biologicals s.a. *Infarix*. Rixensart; 2020.
54. H.J. Sharma, S. Yadav, S.K. Lalwani, S. V. Kapre, S.S. Jadhav, A. Chakravarty, et al. *Immunogenicity and safety of an indigenously manufactured reconstituted pentavalent (DTwP-HBV+Hib) vaccine in comparison with a foreign competitor following primary and booster immunization in Indian children*. *Hum Vaccin*. 7(4):451–7(2011);
55. S. Mangarule, S. Palkar, M. Mitra, M. Ravi, R. Singh, A. Moureau, et al. *Antibody persistence following administration of a hexavalent DTwP-IPV-HB-PRP~T vaccine versus separate DTwP-HB-PRP~T and IPV vaccines at 12–24 months of age and safety and immunogenicity of a booster dose of DTwP-IPV-HB-PRP~T in healthy infants in India*. *Vaccine X*. 11:100190(2022);
56. S.A. Halperin, G. De Serres. *Has the change to acellular pertussis vaccine improved or worsened pertussis control?* *Can Med Assoc J*. 175(10):1227–1227(2006);
57. K.L. Schwartz, J.C. Kwong, S.L. Deeks, M.A. Campitelli, F.B. Jamieson, A. Marchand-Austin, et al. *Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity*. *Can Med Assoc J*. 188(16):E399–406(2016);
58. H. DeAngelis, S. V. Scarpino, M.C. Fitzpatrick, A.P. Galvani, B.M. Althouse. *Epidemiological and Economic Effects of Priming With the Whole-Cell Bordetella pertussis Vaccine*. *JAMA Pediatr*. 170(5):459(2016);
59. P. RENDIWAGNER, M. KUNDI, A. MIKOLASEK, A. VECSEI, M. FRUHWIRTH, H. KOLLARITSCH. *Hospital-based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996 to 2003: Estimates of*

- incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine. *Vaccine*. 24(33–34):5960–5(2006);
60. M.I. Fortmann, J. Dirks, S. Goedicke-Fritz, J. Liese, M. Zemlin, H. Morbach, et al. Immunization of preterm infants: current evidence and future strategies to individualized approaches. *Semin Immunopathol*. 44(6):767–84(2022);
 61. A. Hviid. Effectiveness of two pertussis vaccines in preterm Danish children. *Vaccine*. 27(23):3035–8(2009);
 62. N.A.T. van der Maas, E.A.M. Sanders, F.G.A. Versteegh, A. Baauw, A. Westerhof, H.E. de Melker. Pertussis hospitalizations among term and preterm infants: clinical course and vaccine effectiveness. *BMC Infect Dis*. 19(1):919(2019);
 63. G. Sánchez-González, G. Luna-Casas, C. Mascareñas, D. Macina, J.C. Vargas-Zambrano. Pertussis in Mexico from 2000 to 2019: A real-world study of incidence, vaccination coverage, and vaccine effectiveness. *Vaccine*. 41(41):6105–11(2023);
 64. K.L. Schwartz, J.C. Kwong, S.L. Deeks, M.A. Campitelli, F.B. Jamieson, A. Marchand-Austin, et al. Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *Can Med Assoc J*. 188(16):E399–406(2016);
 65. Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. *GTA Informe Final*. Washington; 2014 Jul.
 66. Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. *GTA Informe Final*. Cartagena; 2019 Jul.
 67. A. Saso, B. Kampmann, S. Roetynck. Vaccine-Induced Cellular Immunity against *Bordetella pertussis*: Harnessing Lessons from Animal and Human Studies to Improve Design and Testing of Novel Pertussis Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 9(8):877(2021);
 68. D.A. Diavatopoulos, K.M. Edwards. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? Why Immunological Memory to Pertussis Is Failing. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 9(12)(2017);
 69. L. de Rond, R.-M. Schure, K. Öztürk, G. Berbers, E. Sanders, I. van Twillert, et al. Identification of pertussis-specific effector memory T cells in preschool children. *Clin Vaccine Immunol*. 22(5):561–9(2015);
 70. R. Palazzo, M. Carollo, M. Bianco, G. Fedele, I. Schiavoni, E. Pandolfi, et al. Persistence of T-cell immune response induced by two acellular pertussis vaccines in children five years after primary vaccination. *New Microbiol*. 39(1):35–47(2016);
 71. A. McGirr, D.N. Fisman. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics*. 135(2):331–43(2015);
 72. A. Chit, H. Zivaripiran, T. Shin, J.K.H. Lee, A. Tomovici, D. Macina, et al. Acellular pertussis vaccines effectiveness over time: A systematic review, meta-analysis and modeling study. *PLoS One*. 13(6):e0197970(2018);

73. E. Szejser-Zawislak, M.M. Wilk, P. Piszczek, J. Krawczyk, D. Wilczyńska, D. Hozbor. *Evaluation of Whole-Cell and Acellular Pertussis Vaccines in the Context of Long-Term Herd Immunity. Vaccines (Basel).* 11(1):1(2022);
74. F. Sallusto. *Heterogeneity of Human CD4(+) T Cells Against Microbes. Annu Rev Immunol.* 34:317–34(2016);
75. D. Jenkinson. *Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. BMJ.* 296(6622):612–4(1988);
76. T.A. Clark, N.E. Messonnier, S.C. Hadler. *Pertussis control: time for something new? Trends Microbiol.* 20(5):211–3(2012);
77. N. Burdin, L.K. Handy, S.A. Plotkin. *What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? Cold Spring Harb Perspect Biol.* 9(12):a029454(2017);
78. L. Gustafsson, L. Hessel, J. Storsaeter, P. Olin. *Long-term Follow-up of Swedish Children Vaccinated With Acellular Pertussis Vaccines at 3, 5, and 12 Months of Age Indicates the Need for a Booster Dose at 5 to 7 Years of Age. Pediatrics.* 118(3):978–84(2006);
79. M. Knuf, M.-L. Charkaluk, P.N. The Nguyen, I. Salamanca de la Cueva, P. Köbrunner, L. Mason, et al. *Penta- and hexavalent vaccination of extremely and very-to-moderate preterm infants born at less than 34 weeks and/or under 1500 g: A systematic literature review. Hum Vaccin Immunother.* 19(1)(2023);
80. A. Orsi, C. Azzari, E. Bozzola, G. Chiamenti, G. Chirico, S. Esposito, et al. *Hexavalent vaccines: characteristics of available products and practical considerations from a panel of Italian experts. J Prev Med Hyg.* 59(2):E107–19(2018);
81. E. Chiappini, C. Petrolini, C. Caffarelli, M. Calvani, F. Cardinale, M. Duse, et al. *Hexavalent vaccines in preterm infants: an update by Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. Ital J Pediatr.* 45(1):145(2019);
82. B. Aronsson, C. Chrapkowska Florén, M. Greve-Isdahl, A. Lindstrand, H. Nøkleby, Ø. Riise, et al. *Vaccination of preterm infants against pertussis and pneumococci Immunogenicity, effectiveness and safety. Oslo; 2018.*
83. F. Aguirre-Boza, P. San Martín P, M.T. Valenzuela B. *How were DTP-related adverse events reduced after the introduction of an acellular pertussis vaccine in Chile? Hum Vaccin Immunother.* 17(11):4225–34(2021);
84. M. Elas, N. Villatoro, L. Pezzoli. *Disproportionality analysis of reported drug adverse events to assess a potential safety signal for pentavalent vaccine in 2019 in El Salvador. Vaccine.* 39(34):4849–55(2021);
85. J. Patterson, B.M. Kagina, M. Gold, G.D. Hussey, R. Muloiwa. *Comparison of adverse events following immunisation with acellular and whole-cell pertussis vaccines: A systematic review. Vaccine.* 36(40):6007–16(2018);

86. M. Macías, C.F. Lanata, B. Zambrano, A.I. Gil, I. Amemiya, M. Mispireta, et al. 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. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 31(8):e126–32(2012);
87. D. Martinelli, F. Fortunato, G. Del Matto, G. Iannelli, R. Prato. Post-marketing surveillance study of the DTaP2-IPV-HB-Hib (Hexyon) vaccine administered in preterm infants in the Apulia region, Italy, in 2017. *Vaccine*. 38(33):5148–53(2020);
88. World Health Organization. INFORMATION SHEET OBSERVED RATE OF VACCINE REACTIONS DIPHTHERIA, PERTUSSIS, TETANUS VACCINES. Geneva; 2014 May.
89. M.B. Rennels. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Semin Pediatr Infect Dis*. 14(3):196–8(2003);
90. O. Tinnion, M. Hanlon. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Hanlon M, editor. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1999.
91. L. Zhang, S.O.M. Prietsch, I. Axelsson, S.A. Halperin. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(9):CD001478(2014);
92. F. Omeñaca, J. Arístegui, J.C. Tejedor, D. Moreno-Perez, J. Ruiz-Contreras, J.M. Merino, et al. Combined Haemophilus Influenzae Type B-Neisseria Meningitidis Serogroup C Vaccine Is Immunogenic and Well Tolerated in Preterm Infants When Coadministered With Other Routinely Recommended Vaccines. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 30(11):e216–24(2011);
93. G. Faldella, S. Galletti, L. Corvaglia, G. Ancora, R. Alessandroni. Safety of DTaP-IPV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine*. 25(6):1036–42(2007);
94. J. Lee, J.L. Robinson, D.W. Spady. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatr*. 6(1):20(2006);
95. C. Meinus, G. Schmalisch, S. Hartenstein, H. Proquitté, C.C. Roehr. Adverse cardiorespiratory events following primary vaccination of very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 88(2):137–42(2012);
96. J. Lee, J.L. Robinson, D.W. Spady. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatr*. 6(1):20(2006);
97. N.P. Klein, M.L. Massolo, J. Greene, C.L. Dekker, S. Black, G.J. Escobar. Risk Factors for Developing Apnea After Immunization in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics*. 121(3):463–9(2008);
98. T. Carbone, B. McEntire, D. Kissin, D. Kelly, A. Steinschneider, K. Violaris, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics*. 121(5):e1085–90(2008);
99. Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación Organización Panamericana de la Salud. Informe Final. 2023.

100. S. Mangarule, S. Palkar, M. Mitra, M.D. Ravi, A.P. Dubey, A. Moureau, et al. Safety and immunogenicity of a hexavalent DTwP-IPV-HB-PRP~T vaccine versus separate DTwP-HB-PRP~T and IPV vaccines in healthy infants in India. *Vaccine X*. 10:100137(2022);
101. H. Sharma, S. Lalwani, S. Parekh, P. Pujari, S. Shewale, S. Palkar, et al. A phase I, open label, clinical study to assess the safety and immunogenicity of indigenously developed liquid (DTwP-HepB-IPV-Hib) hexavalent combination vaccine in healthy toddlers aged 16–24 months. *Hum Vaccin Immunother*. 18(6)(2022);
102. L. Mohanty, S. Sharma, B. Behera, S. Panwar, C. Paliwal, A. Gupta, et al. A randomized, open label trial to evaluate and compare the immunogenicity and safety of a novel liquid hexavalent DTwP-Hib/Hep B-IPV (EasySix™) to licensed combination vaccines in healthy infants. *Vaccine*. 36(17):2378–84(2018);
103. Instituto Nacional de Salud (INS). *Informe Final de Evento Adverso Grave Posterior a la Vacunación*. Bogotá; 2022.
104. T.T. Shimabukuro, M. Nguyen, D. Martin, F. DeStefano. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 33(36):4398–405(2015);
105. World Health Organization. *Information sheet observed rate of vaccine reactions diphtheria, pertussis, tetanus vaccines*. Geneva; 2014 May.
106. B. Guo, A. Page, H. Wang, R. Taylor, P. McIntyre. Systematic review of reporting rates of adverse events following immunization: An international comparison of post-marketing surveillance programs with reference to China. *Vaccine*. 31(4):603–17(2013);
107. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). *Reporte de EAPV para las vacunas DPT y Pentavalente*. Bogotá; 2024 Aug.
108. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). *Reporte de EAPV para la vacuna Hexavalente*. Bogotá; 2024 Aug.
109. Organización Panamericana de la Salud. *FONDO ROTATORIO PARA ACCESO A VACUNAS PRECIOS PARA EL AÑO CALENDARIO 2024*.
110. Banco de la República de Colombia. *Tasa Representativa del Mercado (TRM - Peso por dólar)*. 2024.
111. M. Romero, D.S. Góngora, M.L. Caicedo, D. Benchabane, J.G. Lopez. Cost-Minimization and Budget Impact Analysis of a Hexavalent Vaccine (Hexaxim®) in the Colombian Expanded Program on Immunization. *Value Health Reg Issues*. 26(2021);
112. Organización Panamericana de la Salud. *El Fondo Rotatorio para acceso a las vacunas, un motor de equidad*.