

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD  
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**

**Serie Revisiones Rápidas N° 03-SDETS/CETS-2025**

**Eficacia y seguridad de la vacuna hexavalente celular en comparación con la vacuna hexavalente acelular en niños mayores de seis semanas y menores de cinco años, sin vacunación primaria**

**Marzo, 2025**



Dr. Diego Rolando Venegas Ojeda  
Presidente ejecutivo  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz  
Director  
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. David Victorino Jumpa Armas  
Coordinador Técnico I  
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Instituto Nacional de Salud  
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos  
Lima 09, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección de Inmunizaciones (DMUNI), Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud (DGIESP) del Ministerio de Salud (MINSa).

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud es el órgano de línea, técnico normativo y de prestación de servicios, responsable de revisar y evaluar tecnologías en salud, y realizar evaluaciones y reportes de políticas de salud para la toma de decisiones con el fin de asegurar una adecuada y plena prestación de los servicios de prevención y atención de salud, a través del acceso y uso racional de tecnologías en salud basadas en evidencias de eficacia, seguridad y costo efectividad, en el marco de las competencias en tecnologías en salud y los ámbitos de salud pública asignados al INS, para que sea utilizadas por todo el Sistema Nacional de Salud.*

## Equipo metodológico

Franko Omar García Solorzano<sup>1</sup>

## Revisores

Sergio André Goicochea Lugo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud (INS).

## Repositorio general de documentos técnicos CETS:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/>

## Agradecimientos

Agradecemos a Camila Arlet Aronés Santayana y Brigitte Alexia Yucra Carbajal por su participación durante el proceso de búsqueda y selección de la evidencia.



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Eficacia y seguridad de la vacuna hexavalente celular en comparación con la vacuna hexavalente acelular en niños mayores de seis semanas y menores de cinco años, sin vacunación primaria.** Elaborado por Franko O. García-Solórzano. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud, marzo de 2025. Serie Revisiones rápidas N° 03-SDETS/CETS-2025.

## TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES.....	6
RESUMEN EJECUTIVO .....	7
I. INTRODUCCIÓN.....	9
II. OBJETIVO .....	10
III. METODOLOGÍA .....	10
IV. RESULTADOS .....	12
V. CONCLUSIONES .....	15
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES .....	15
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	15
VIII. FINANCIAMIENTO .....	15
IX. REFERENCIAS.....	15
X. ANEXOS .....	17
Anexo 01. Estrategias de búsqueda.....	17
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios .....	22
Anexo 03. Motivos de exclusión de artículos durante la selección a texto completo .....	23

## MENSAJES CLAVES

- Las vacunas combinadas permiten proteger contra varias enfermedades con una sola administración, lo que reduce el número de inyecciones y podría aumentar la adherencia al calendario de vacunación en la población pediátrica. Dentro de estas, la vacuna hexavalente combina en una sola formulación los antígenos necesarios para prevenir difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b y poliomielitis.
- Existen dos presentaciones de la vacuna hexavalente: la que contiene el componente celular y la formulación acelular. La diferencia principal radica en el antígeno contra la tos ferina ya que la vacuna hexavalente celular emplea la bacteria completa inactivada, mientras que la vacuna acelular usa solo fragmentos purificados. En base a ello, es plausible que la vacuna con el componente celular genere una respuesta inmunitaria más robusta pero acompañada de una mayor reactogenicidad. En cambio, la formulación acelular podría ser mejor tolerada al generar una menor reactogenicidad; sin embargo, podría ofrecer una menor protección.
- Por ello, para conocer y comparar la eficacia y seguridad de ambas vacunas, se formuló y validó la siguiente pregunta PICO: **P:** Niños mayores de 6 semanas y menores de 5 años, sin vacunación primaria; **I:** Vacuna hexavalente celular; **C:** Vacuna hexavalente acelular; **O:** Eficacia (mortalidad por todas las causas; hospitalización por tos ferina, difteria, *Haemophilus influenzae* tipo b, tétanos, hepatitis B o poliomielitis; incidencia de tos ferina, difteria, *Haemophilus influenzae* tipo b, tétanos, hepatitis B o poliomielitis; e inmunogenicidad) y Seguridad (eventos adversos serios, locales y sistémicos).
- La búsqueda se realizó en las bases de datos Medline/PubMed, Embase, Scopus y Web of Science. Además, se buscó en otras fuentes para ampliar la búsqueda. Se planificó incluir revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, o estudios observacionales prospectivos que respondieran la pregunta de interés.
- Producto de la búsqueda, no se encontraron estudios que respondan a la pregunta PICO validada. Por ello, la eficacia y seguridad comparativa de ambas vacunas es desconocida y no es posible determinar si alguna de ellas es superior, inferior, o si son equivalentes por el momento.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Las vacunas combinadas hexavalentes se desarrollaron con el fin de optimizar la cobertura y la adherencia a los esquemas de inmunización infantil, ya que integran en una sola formulación los antígenos necesarios para prevenir difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b y poliomielitis. Al reducir el número de inyecciones requeridas, esta estrategia podría mejorar la aceptabilidad de la vacunación y contribuir a disminuir la morbilidad en la población pediátrica.

Existen dos presentaciones de la vacuna hexavalente: la vacuna celular y la vacuna acelular. La diferencia radica en el componente contra la tos ferina: la versión celular emplea la bacteria *Bordetella pertussis* inactivada en su totalidad, mientras que la acelular contiene únicamente fragmentos purificados. La evidencia disponible sugiere la plausibilidad de que la formulación celular podría generar una respuesta inmunitaria más robusta, pero asociada con una mayor reactogenicidad. En contraste, la vacuna acelular podría generar una menor reactogenicidad y, por ende, mejor tolerancia, aunque su protección podría ser menos duradera. Si bien esto es plausible, se requiere conocer la eficacia y seguridad comparativas de ambas vacunas a partir de ensayos clínicos u estudios observacionales en la población pediátrica de interés.

### OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la vacuna hexavalente celular en comparación con la vacuna hexavalente acelular en niños mayores de seis semanas y menores de cinco años, sin vacunación primaria.

### METODOLOGÍA

La pregunta en formato PICO (P: población, I: intervención, C: comparador, O: *outcomes* o desenlaces) validada con especialistas clínicos del comité de expertos de la Dirección de Inmunizaciones de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública fue la siguiente: **P:** Niños mayores de 6 semanas y menores de 5 años, sin vacunación primaria; **I:** Vacuna hexavalente celular; **C:** Vacuna hexavalente acelular; **O:** Eficacia (mortalidad por todas las causas; hospitalización por tos ferina, difteria, *Haemophilus influenzae* tipo b, tétanos, hepatitis B o poliomielitis; incidencia de tos ferina, difteria, *Haemophilus influenzae* tipo b, tétanos, hepatitis B o poliomielitis; e inmunogenicidad) y Seguridad (eventos adversos serios, locales y sistémicos).

Para recopilar evidencia científica que responda esta PICO, se elaboraron estrategias de búsqueda para las siguientes bases de datos: Medline/PubMed, Embase, Scopus y Web of Science. Además, la búsqueda se complementó con una revisión manual de las listas de referencias de los estudios seleccionados en la revisión a texto completo con el fin de aumentar la sensibilidad de la búsqueda.

En adición, el proceso de selección fue realizado por dos evaluadores de forma independiente y se planificó realizar la evaluación de la calidad de la evidencia o riesgo de sesgo mediante instrumentos validados según tipo de estudio.

## **RESULTADOS**

Se identificaron inicialmente 1943 citaciones, de las cuales, tras un proceso de eliminación de duplicados, se tamizaron 289 títulos y resúmenes, y 16 artículos fueron revisados a textos completos. Finalmente, no se encontraron estudios que respondan la pregunta PICO validada.

## **CONCLUSIONES**

Se revisó la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la vacuna hexavalente celular, en comparación de la vacuna hexavalente acelular en niños mayores de seis semanas y menores de cinco años, sin vacunación primaria. No se identificaron estudios que respondan a la pregunta validada. Por ello, la eficacia y seguridad comparativa de ambas vacunas es desconocida y no es posible determinar si alguna de ellas es superior, inferior, o si son equivalentes por el momento.

**PALABRAS CLAVES:** Vacuna hexavalente, vacunas combinadas; vacuna acelular; niños (DeCS-BIREME)

## I. INTRODUCCIÓN

Las vacunas han sido una de las herramientas más efectivas en la prevención de enfermedades infecciosas, contribuyendo significativamente a la reducción de la morbilidad y mortalidad infantil (1). En este contexto, las vacunas combinadas han optimizado los programas de inmunización al integrar múltiples antígenos en una sola formulación, facilitando la administración y mejorando la cobertura vacunal (2). Dentro de estas, las vacunas hexavalentes han sido diseñadas para proteger contra seis enfermedades graves: difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b (3,4). Su uso ha reducido el número de inyecciones requeridas en los primeros años de vida, favoreciendo la adherencia a los esquemas de vacunación y optimizando los recursos sanitarios (5).

Las vacunas hexavalentes pueden dividirse en dos categorías según su composición: las que contienen células enteras inactivadas de *Bordetella pertussis* (vacunas celulares o wP) y aquellas que emplean únicamente componentes purificados de la bacteria (vacunas acelulares o aP) (6). Esta diferencia en la formulación tiene implicancias en inmunogenicidad y perfil de seguridad, lo que influye en su uso en distintas poblaciones y estrategias de vacunación (7).

Sobre la vacuna con componente celular, la evidencia previa con la vacuna pentavalente celular (wP) muestra que esta induce una respuesta inmunitaria robusta y duradera (8), lo cual ha permitido su amplia utilidad en la prevención de la tos ferina, tétanos, difteria, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B (9). Sin embargo, su uso se ha limitado en algunos países debido a preocupaciones por su mayor reactogenicidad que se asocia a mayor incidencia de eventos adversos locales y sistémicos, como fiebre alta y reacciones inflamatorias en el sitio de aplicación (6,8).

Por otro lado, la vacuna pentavalente acelular (aP) al emplear apenas fracciones purificadas de la bacteria reduce su reactogenicidad y mejora su perfil de seguridad (10). Sin embargo, estudios recientes sugieren que la inmunidad inducida por las vacunas acelulares podría ser menos duradera, lo que ha generado debate sobre su impacto en la protección a largo plazo y la posible necesidad de refuerzos más frecuentes para mantener una inmunidad adecuada (11,12).

Por lo anterior, es necesario evaluar la evidencia disponible sobre las vacunas hexavalentes celulares y acelulares, ya que será de utilidad para mostrar el balance entre eficacia, seguridad y duración de la protección (13). En este contexto, la presente revisión rápida tiene como objetivo evaluar y comparar la eficacia y seguridad de las vacunas hexavalentes celulares y acelulares en niños menores de 5 años.

## II. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la vacuna hexavalente celular en comparación con la vacuna hexavalente acelular en niños mayores de 6 semanas y menores de 5 años.

## III. METODOLOGÍA

### 1. Pregunta PICO validada

Una vez recibida la solicitud, el equipo metodológico realizó una revisión de literatura para formular una pregunta en formato PICO (P: población, I: intervención, C: comparador, O: outcomes o desenlaces), la cual fue validada con especialistas clínicos del comité de expertos de la Dirección de Inmunizaciones de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. La pregunta clínica y en formato PICO fue la siguiente:

En niños mayores de seis semanas y menores de cinco años, sin vacunación primaria ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la vacuna hexavalente celular y la vacuna hexavalente acelular?

**Tabla 1.** Pregunta PICO validada

<b>Población</b>	Niños mayores de 6 semanas y menores de 5 años, sin vacunación primaria*
<b>Intervención</b>	Vacuna Hexavalente Celular†
<b>Comparador</b>	Vacuna Hexavalente Acelular‡
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Hospitalización por tos ferina, difteria, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, tétanos, hepatitis b o poliomielitis</li> <li>• Incidencia de tos ferina, difteria, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, tétanos, hepatitis b o poliomielitis</li> <li>• Inmunogenicidad</li> <li>• Efectos adversos serios (Grado 3 y 4)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efectos adversos sistémicos</li><li>• Efectos adversos locales</li></ul>
--	--

\*No haber recibido ninguna vacuna contra tos ferina, difteria, Haemophilus influenzae tipo b, tétanos, hepatitis B ni poliomielitis previamente.

†Vacuna combinada que contiene suspensiones del organismo Bordetella pertussis completo inactivado; toxoide diftérico; toxoide tetánico; antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B; polisacárido capsular conjugado de la cepa de Haemophilus influenzae tipo b; y poliovirus inactivado (DTwP-HepB-IPV-Hib).

‡Vacuna combinada que contiene componentes purificados de Bordetella pertussis, como la toxina pertussis inactivada, ya sea sola o en combinación con otros componentes de B. pertussis, como la hemaglutinina filamentosa, los antígenos fimbriales y la pertactina. Además, contiene toxoide diftérico, toxoide tetánico, antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B, polisacárido capsular conjugado de la cepa de Haemophilus influenzae tipo b, y poliovirus inactivado (DTaP-HepB-IPV-Hib).

## 2. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica de estudios que comparen la vacuna hexavalente celular con la hexavalente acelular en niños mayores de 6 semanas y menores de 5 años, sin vacunación primaria, se construyeron estrategias de búsqueda en las siguientes bases de datos: Medline/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science. La última fecha de búsqueda fue el 14 de febrero del 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas pueden ser consultadas en el Anexo 01.

## 3. Criterios de elegibilidad

Dada la naturaleza de la pregunta PICO, se priorizó la búsqueda de revisiones sistemáticas (RS) que incluyeran estudios clínicos aleatorizados. También, de ensayos clínicos controlados y estudios observacionales prospectivos con grupo control que abordaran directamente la pregunta de investigación planteada.

No se realizó una restricción por tiempo ni idioma. Se excluyeron otros tipos de publicaciones como revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor, reportes de caso y los resúmenes de congresos.

## 4. Selección de evidencia y extracción de datos

Los registros exportados de cada base de datos fueron exportados y unificados en el gestor bibliográfico de Zotero, donde se realizó la eliminación de duplicados. Posteriormente, en un solo archivo RIS se exportaron los resultados a la plataforma de Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), donde se inició el proceso de selección de estudios.

Para la selección dos revisores independientes realizaron la selección por duplicado mediante un proceso de dos etapas y en base a nuestros criterios de selección: (1) selección de títulos y resúmenes; (2) revisión de texto completo de los artículos identificados en el paso 1. En caso de controversias, se contó con un tercer revisor quien resolvió las discrepancias.

La identificación, tamizaje de registros, elegibilidad y detalles del proceso de selección se presentan bajo el diagrama de flujo PRISMA en el Anexo 02. Complementariamente, la lista de estudios excluidos se muestra en el Anexo 03.

## **5. Evaluación de la calidad de evidencia**

Se contempló usar la herramienta AMSTAR-II (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*, segunda edición) para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas (14). Para los ensayos clínicos aleatorizados se planteó la herramienta *Risk of Bias Tool* (RoB 1.0) (15), mientras que, para los estudios observacionales prospectivos, se utilizó la herramienta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) (16).

## **IV. RESULTADOS**

### **IV.1. Resultados de la búsqueda y selección**

Se identificaron inicialmente 1943 citaciones, de las cuales, tras un proceso de eliminación de duplicados, se tamizaron 289 títulos y resúmenes, y 16 artículos fueron revisados a textos completos. El flujograma de selección de los estudios (Diagrama de Flujo PRISMA) y el motivo de exclusión de las citaciones no seleccionadas están disponibles en los Anexos 02 y 03.

### **IV.2. Características de los estudios incluidos**

Ningún estudio cumplió con los criterios de elegibilidad para ser incluido como cuerpo de evidencia para la pregunta PICO validada.

### **IV.3. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos**

Ningún estudio cumplió con los criterios de elegibilidad para ser incluido como cuerpo de evidencia para la pregunta PICO. Es por ello, que no se pudo determinar la calidad metodológica ni el riesgo de sesgo

#### **IV.4. Principales hallazgos**

No se identificaron estudios que evaluaran la comparación entre vacuna hexavalente celular y la vacuna hexavalente acelular para niños mayores de 6 semanas y menores de 5 años (Tabla 01).

**Tabla 01.** Tabla de Resumen de hallazgos

<b>Población:</b> Niños mayores de 6 semanas y menores de 5 años, sin vacunación primaria. <b>Intervención:</b> Vacuna Hexavalente Celular <b>Comparador:</b> Vacuna Hexavalente Acelular <b>Desenlaces:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eficacia: Mortalidad por todas las causas; hospitalización por tos ferina, difteria, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, tétanos, hepatitis B o poliomielitis; incidencia de tos ferina, difteria, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, tétanos, hepatitis B o poliomielitis; e inmunogenicidad</li> <li>Seguridad: Efectos adversos serios, sistémicos y locales</li> </ul>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	N° de estudios/Disenño de estudio	N° de participantes		Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación
			Intervención : n/N (%)	Comparación : n/N (%)				
Mortalidad por todas las causas			No se encontró evidencia para este desenlace					
Hospitalizaciones *			No se encontró evidencia para este desenlace					
Incidencia**			No se encontró evidencia para este desenlace					
Inmunogenicidad			No se encontró evidencia para este desenlace					
Efectos adversos serios			No se encontró evidencia para este desenlace					
Efectos adversos sistémicos			No se encontró evidencia para este desenlace					
Efectos adversos locales			No se encontró evidencia para este desenlace					
<b>Abreviaturas utilizadas:</b> n: número de eventos; N: número total de participantes por grupo intervención y control; IC 95%: intervalo de confianza al 95%. * hospitalización por tos ferina, difteria, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, tétanos, hepatitis B o poliomielitis ** incidencia de tos ferina, difteria, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, tétanos, hepatitis B o poliomielitis; e inmunogenicidad								

## V. CONCLUSIONES

Esta revisión rápida no identificó estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de la vacuna hexavalente celular y la vacuna hexavalente acelular en niños mayores de seis semanas y menores de cinco años. Por ello, la eficacia y seguridad comparativa de ambas vacunas es desconocida y no es posible determinar si alguna de ellas es superior, inferior, o si son equivalentes por el momento.

## VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

FOGS formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información y realizó el proceso de eliminación de registros duplicados. CAAS y BAYC realizaron el tamizaje de estudios, tanto en la fase de revisión de títulos y resúmenes, como la de revisión a texto completo. FOGS resolvió las controversias durante el tamizaje. FOGS, CAAS y BAYC redactaron la versión preliminar del documento. SGL supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento

## VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

## VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión fue financiada por el Instituto Nacional de Salud de Perú.

## IX. REFERENCIAS

1. Shattock AJ, Johnson HC, Sim SY, Carter A, Lambach P, Hutubessy RCW, et al. Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. *The Lancet*. 25 de mayo de 2024;403(10441):2307-16.
2. Ma J, Li Z, Sun Y, Liu Z, Dang Y, Huang Y. Improving Innovation and Access to Combination Vaccines for Childhood Immunization in China. *Int J Environ Res Public Health*. enero de 2022;19(23):15557.
3. Orsi A, Azzari C, Bozzola E, Chiamenti G, Chirico G, Esposito S, et al. Hexavalent vaccines: characteristics of available products and practical considerations from a panel of Italian experts. *J Prev Med Hyg*. 1 de junio de 2018;59(2):E107.
4. Vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina: pasado, presente y futuro - PubMed [Internet]. [citado 20 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34856810/>

5. Özen M, Ünüvar E, Yıldırım A, Akman H, Mevlitoğlu S, Pehlivan T. A worldwide overview for hexavalent vaccines and a glimpse into Türkiye's perspective. *Hum Vaccines Immunother.* 20(1):2345493.
6. Vacuna antitos ferina acelular y de células enteras: reflexiones sobre su eficacia - PubMed [Internet]. [citado 20 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35696990/>
7. Knuf M, Haas H, Garcia-Corbeira P, Turriani E, Mukherjee P, Janssens W, et al. Hexavalent vaccines: What can we learn from head-to-head studies? *Vaccine.* 1 de octubre de 2021;39(41):6025-36.
8. Opinión de un panel de expertos sobre la protección contra la tos ferina en México: el papel de las vacunas acelulares y de células enteras [Internet]. [citado 20 de febrero de 2025]. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462022000300152](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462022000300152)
9. Acerca de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina | CDC [Internet]. 2025 [citado 20 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/dtap-dtap-td/hcp/about-vaccine.html>
10. Vacunación contra la tos ferina: uso de vacunas acelulares contra la tos ferina en lactantes y niños pequeños Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) [Internet]. [citado 20 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00048610.htm>
11. Seguimiento a largo plazo de la eficacia de una vacuna de células enteras y dos vacunas acelulares contra la tos ferina, según un ensayo de vacuna controlado aleatorizado en Suecia - Aronsson - 2022 - *Acta Paediatrica* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 20 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.16184>
12. Vashishtha VM, Kumar P. The durability of vaccine-induced protection: an overview. *Expert Rev Vaccines.* 31 de diciembre de 2024;23(1):389-408.
13. Li J, Chen S, Asturias E, Tang S, Cui F. Promoting higher-valent pediatric combination vaccines in China: challenges and recommendations for action. *Infect Dis Poverty.* 1 de febrero de 2024;13(1):12.
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
15. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials *BMJ.* 2011;343:d5928
16. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603–5.

## X. ANEXOS

### Anexo 01. Estrategias de búsqueda

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed**

Base de datos	Medline/ Pubmed	
Fecha de búsqueda	14 de febrero de 2025	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 14 de febrero de 2025	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	((“Infant” [Mesh] or “Child, Preschool” [Mesh] or “Pediatrics” [Mesh] or Infant*[Tiab] or “Preschool Child” [Tiab] or “Children, Preschool” [Tiab] or “Preschool Children” [Tiab] or Pediatric*[Tiab]))	2,196,521
2	((“Hexasiii” [Tiab] or “DTwP-HepB-IPV-Hib vaccine” [Tiab] or “dtpw hib hep b ipv” [Tiab] or “DTwP-HepB-Hib-IPV” [Tiab] or “DTwP-Hib/HepB-IPV” [Tiab] or “DTwP-HepB-IPV-Hib” [Tiab] or “DTwP-IPV-Hep B-Hib” [Tiab] or “DTPw-HBV-IPV/Hib” [Tiab] or “DTwP-IPV-HB-PRP~T” [Tiab] or “DTwP-IPV-HB-PRP-T” [Tiab] or “DTwP-IPV-Hep B-PRP-T” [Tiab] or “D-T-wcP-IPV-PRP-T-HBs” [Tiab] or “whole cell” [Tiab] or “whole pertussis” [Tiab] or “whole-cell pertussis” [Tiab] or “wP-hexa” [Tiab]))	50,551
3	((“Vaccines, Acellular” [Mesh] or “Hexavac” [Tiab] or “DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine” [Supplementary Concept] or “Hexacima” [Tiab] or “Hexaxim” [Tiab] or “Hexyon” [Tiab] or “DT2aP-HBV-IPV-Hib” [Tiab] or “DTaP-IPV-HB-Hib vaccine” [Tiab] or “diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine” [Supplementary Concept] or “Infanrix Hexa” [Tiab] or “DT3aP-HBV-IPV-Hib” [Tiab] or “DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine” [Tiab] or “DTaP-IPV-Hib-HBV vaccine” [Tiab] or “dtpa hbv ipv hib” [Tiab] or “DTaP-IPV-Hep B-PRP-T” [Tiab] or “DTaP-IPV-Hep B-Hib” [Tiab] or “DTPa-HBV-IPV/Hib” [Tiab] or “D-T-acP-IPV-PRP-T-HBs” [Tiab] or “Vaxelis” [Supplementary Concept] or “Vaxelis” [Tiab] or “DTaP5-IPV-HibHepB” [Tiab] or “DTaP5-IPV-HBHib” [Tiab] or “DT5aP-HBV-IPV-Hib” [Tiab] or “Acellular Vaccines” [Tiab] or “Acellular Vaccine” [Tiab] or “Vaccine, Acellular” [Tiab] or “2aP-hexa” [Tiab] or “3aP-hexa” [Tiab]))	4,780
4	#1 AND #2 AND #3	289

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Embase**

Base de datos	Embase	
Fecha de búsqueda	14 de febrero del 2025	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 14 de febrero del 2025	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	'cell-based vaccine'/exp OR 'cell-based vaccine' OR 'cell vaccine':ti,ab OR 'cell vaccines':ti,ab OR 'cell-based vaccines':ti,ab OR 'cellular vaccine':ti,ab OR 'cellular vaccines':ti,ab OR 'whole cell vaccine':ti,ab OR 'whole cell vaccines':ti,ab OR 'cell-based vaccine':ti,ab OR 'dtpw-hepb-ipv-hib vaccine':ti,ab OR hexasiil:ti,ab OR easysix:ti,ab OR 'dtpw-hepb-ipv-hib':ti,ab OR 'dtpw hib hepb ipv':ti,ab OR 'dtpw-hepb-hib-ipv':ti,ab OR 'dtpw-hib/hepb-ipv':ti,ab OR 'dtpw-hib/hepb-ipv':ti,ab OR 'dtpw-ipv-hepb-hib':ti,ab OR 'dtpw-hbv-ipv/hib':ti,ab OR 'dtpw-ipv-hb-prp-t':ti,ab OR 'd-t-wcp-ipv-prp-t-hbs':ti,ab OR 'whole cell':ti,ab OR 'whole pertussis':ti,ab OR 'whole-cell pertussis':ti,ab OR 'wp-hexa':ti,ab	71,252
2	'acellular vaccine'/exp OR 'acellular pertussis vaccine':ti,ab OR 'acelluvax':ti,ab OR 'bordetella pertussis vaccin':ti,ab OR 'jnih 6':ti,ab OR 'pertussis acellular vaccine':ti,ab OR 'pertussis vaccin':ti,ab OR 'pertuvac':ti,ab OR 'whooping cough vaccine':ti,ab OR 'pertussis vaccine':ti,ab OR 'pertussis vaccine'/exp OR 'vaccines, acellular':ti,ab OR 'acellular vaccine':ti,ab OR 'dtap-ipv-hb-prp-t vaccine':ti,ab OR 'hexavac':ti,ab OR 'hexacima':ti,ab OR 'hexaxim':ti,ab OR 'hexyon':ti,ab OR 'dt2ap-hbv-ipv-hib':ti,ab OR 'dtap-ipv-hb-hib vaccine':ti,ab OR 'diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis b vaccine':ti,ab OR 'dtap-ipv-hib-hbv vaccine':ti,ab OR 'infanrix hexa':ti,ab OR 'dt3ap-hbv-ipv-hib':ti,ab OR 'dtap-ipv-hib-hbv conjugate vaccine':ti,ab OR 'dtpa hbv ipv hib':ti,ab OR 'dtap-ipv-hep b-prp-t':ti,ab OR 'dtap-ipv-hep b-hib':ti,ab OR 'dtpa-hbv-ipv/hib':ti,ab OR 'd-t-acp-ipv-prp-t-hbs':ti,ab OR 'vaxelis':ti,ab OR 'dtap5-ipv-hibhepb':ti,ab OR 'dtap5-ipv-hbhib':ti,ab OR 'dt5ap-hbv-ipv-hib':ti,ab	11,212
3	#1 AND #2	1,578
4	'infant'/exp OR infant*:ti,ab OR 'child, preschool'/exp OR 'children, preschool':ti,ab OR 'preschool children':ti,ab OR 'preschool child':ti,ab OR 'pediatrics'/exp OR 'childr*':ti,ab	3,281,464
6	#3 AND #4	883

**Tabla 3. Estrategia de búsqueda en Scopus**

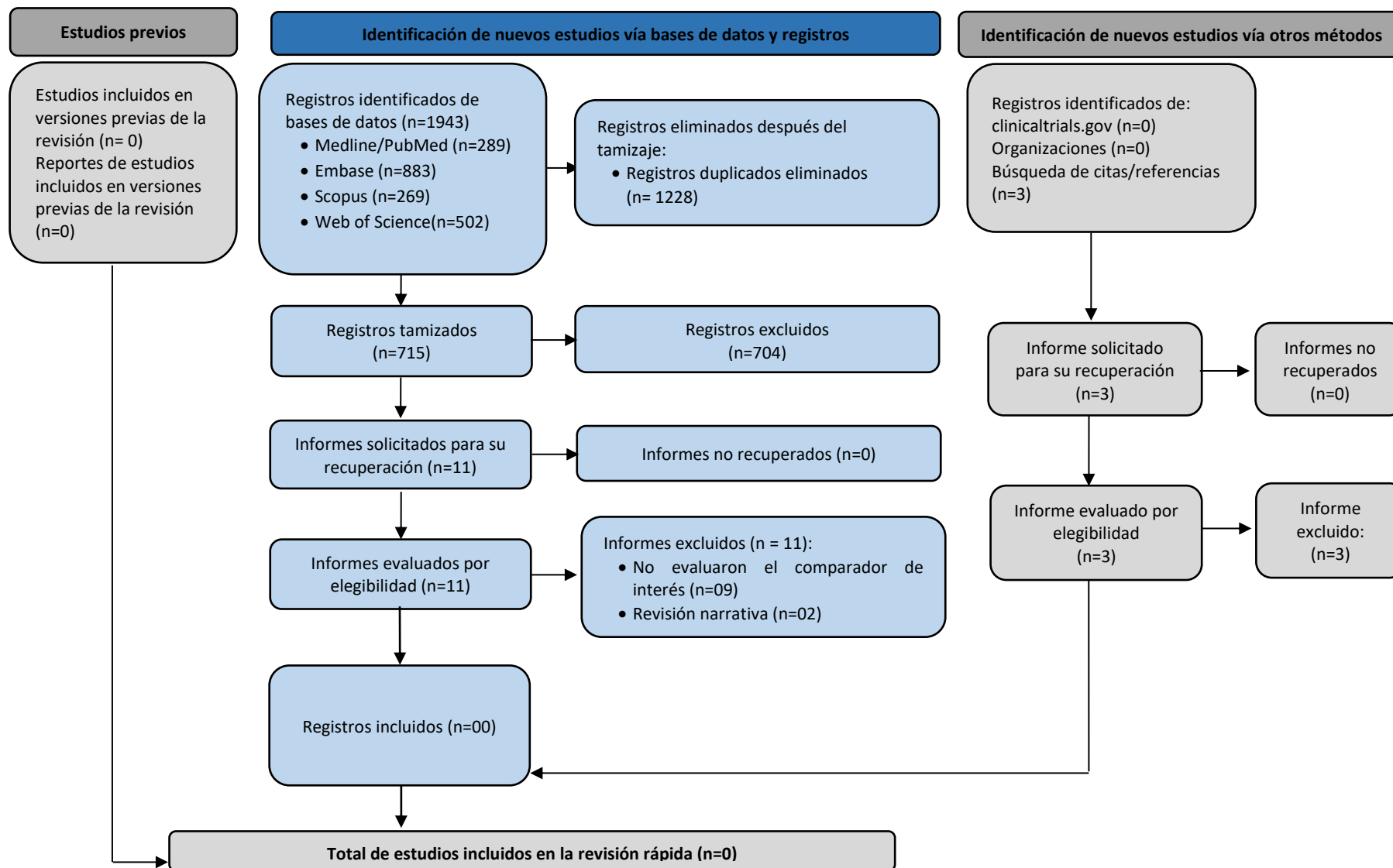
Base de datos	Scopus	
Fecha de búsqueda	14 de febrero del 2025	
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 14 de febrero del 2025	
Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	TITLE-ABS-KEY ( "Infant" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Infants" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Preschool child" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Child, Preschool" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Children, Preschool" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Preschool Children" )	2,098,111
2	TITLE-ABS-KEY ( "Hexasiiil" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTwP-HepB-IPV-Hib vaccine" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "dtpw hib hep b ipv" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTwP-HepB-Hib-IPV" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTwP-Hib/HepB-IPV" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTwP-HepB-IPV-Hib" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTwP-IPV-Hep B-Hib" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTPw-HBV-IPV/Hib" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTwP-IPV-HB-PRP~T" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTwP-IPV-HB-PRP-T" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTwP-IPV-Hep B-PRP-T" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "D-T-wcP-IPV-PRP-T-HBs" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "whole cell" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "whole pertussis" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "whole-cell pertussis" )	73,222
3	TITLE-ABS-KEY ( "Hexavac" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Hexacima" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Hexaxim" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Hexyon" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DT2aP-HBV-IPV-Hib" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTaP-IPV-HB-Hib vaccine" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Infanrix TM Hexa" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Infanrix Hexa" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DT3aP-HBV-IPV-Hib" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTaP-IPV-Hib-HBV vaccine" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "dtpa hbv ipv hib" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTaP-IPV-Hep B-PRP-T" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTaP-IPV-Hep B-Hib" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTPa-HBV-IPV/Hib" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "D-T-acP-IPV-PRP-T-HBs" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Vaxelis" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTaP5-IPV-HibHepB" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DTaP5-IPV-HBhib" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "DT5aP-HBV-IPV-Hib" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Acellular Vaccines" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Acellular Vaccine" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Vaccine, Acellular" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "2aP-hexa" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "3aP-hexa" )	1,694
4	#1 AND #2 AND #3	269

**Tabla 4. Estrategia de búsqueda en Web of Science**

<b>Base de datos</b>	Web of Science	
<b>Fecha de búsqueda</b>	14 de febrero de 2025	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Inicio de los tiempos al 14 de febrero de 2025	
<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
1	TS= (Hexasiil) OR TI= (Hexasiil) OR AB= (Hexasiil) OR TS= (Easysix) OR TI= (Easysix) OR AB= (Easysix) OR TS= (DTwP-HepB-IPV-Hib vaccine) OR TI= (DTwP-HepB-IPV-Hib vaccine) OR AB= (DTwP-HepB-IPV-Hib vaccine) OR TS= (dtwp hib hepb ipv) OR TI= (dtwp hib hepb ipv) OR AB= (dtwp hib hepb ipv) OR TS= (DTwP-HepB-Hib-IPV) OR TI= (DTwP-HepB-Hib-IPV) OR AB= (DTwP-HepB-Hib-IPV) OR TS= (DTwP-Hib/HepB-IPV) OR TI= (DTwP-Hib/HepB-IPV) OR AB= (DTwP-Hib/HepB-IPV) OR TS= (DTwP-Hib/Hep B-IPV) OR TI= (DTwP-Hib/Hep B-IPV) OR AB= (DTwP-Hib/Hep B-IPV) OR TS= (DTwP-HepB-IPV-Hib) OR TI= (DTwP-HepB-IPV-Hib) OR AB= (DTwP-HepB-IPV-Hib) OR TS= (DTwP-IPV-Hep B-Hib) OR TI= (DTwP-IPV-Hep B-Hib) OR AB= (DTwP-IPV-Hep B-Hib) OR TS= (DTPw-HBV-IPV/Hib) OR TI= (DTPw-HBV-IPV/Hib) OR AB= (DTPw-HBV-IPV/Hib) OR TS= (DTwP-IPV-HB-PRP~T) OR TI= (DTwP-IPV-HB-PRP~T) OR AB= (DTwP-IPV-HB-PRP~T) OR TS= (DTwP-IPV-HB-PRP-T) OR TI= (DTwP-IPV-HB-PRP-T) OR AB= (DTwP-IPV-HB-PRP-T) OR TS= (DTwP-IPV-Hep B-PRP-T) OR TI= (DTwP-IPV-Hep B-PRP-T) OR AB= (DTwP-IPV-Hep B-PRP-T) OR TS= (D-T-wcP-IPV-PRP-T-HBs) OR TI= (D-T-wcP-IPV-PRP-T-HBs) OR AB= (D-T-wcP-IPV-PRP-T-HBs) OR TS= (whole cell) OR TI= (whole cell) OR AB= (whole cell) OR TS= (whole pertussis) OR TI= (whole pertussis) OR AB= (whole pertussis) OR TS= (whole-cell pertussis) OR TI= (whole-cell pertussis) OR AB= (whole-cell pertussis) OR TS= (wP-hexa) OR TI= (wP-hexa) OR AB= (wP-hexa)	169948
2	TS=(Hexavac) OR AB=(Hexavac) OR TI=(Hexavac) OR TS=(DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine) OR AB=(DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine) OR TI=(DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine) OR TS=(Hexacima) OR AB=(Hexacima) OR TI=(Hexacima) OR TS=(Hexaxim) OR AB=(Hexaxim) OR TI=(Hexaxim) OR TS=(Hexyon) OR AB=(Hexyon) OR TI=(Hexyon) OR TS=(DT2aP-HBV-IPV-Hib) OR AB=(DT2aP-HBV-IPV-Hib) OR TI=(DT2aP-HBV-IPV-Hib) OR TS=(diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated) OR AB=(diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated) OR TI=(diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated) OR TS=(poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine) OR AB=(poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine) OR TI=(poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine) OR TS=(Infanrix Hexa) OR AB=(Infanrix Hexa) OR TI=(Infanrix Hexa) OR TS=(DT3aP-HBV-IPV-Hib) OR AB=(DT3aP-HBV-IPV-Hib) OR TI=(DT3aP-HBV-IPV-Hib) OR TS=(DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine) OR AB=(DTaP-IPV-Hib-HBV NEAR/2 vaccine*) OR TI=(DTaP-IPV-Hib-HBV NEAR/2 vaccine*) OR TS=(dtpa hbv ipv hib) OR AB=(dtpa hbv ipv hib) OR TI=(dtpa hbv ipv hib) OR TS=(DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) OR AB=(DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) OR TI=(DTaP-IPV-Hep B-PRP-T) OR TS=(DTaP-IPV-Hep B-Hib) OR AB=(DTaP-IPV-Hep B-Hib) OR TI=(DTaP-IPV-Hep B-Hib) OR TS=(DTaP-IPV-HB-Hib vaccine) OR AB=(DTaP-IPV-HB-Hib vaccine) OR TI=(DTaP-IPV-HB-Hib vaccine) OR TS=(DTPa-HBV-IPV/Hib) OR	2965



	<p>AB=(DTPa-HBV-IPV/Hib) OR TI=(DTPa-HBV-IPV/Hib) OR TS=(D-T-acP-IPV-PRP-T-HBs) OR AB=(D-T-acP-IPV-PRP-T-HBs) OR TI=(D-T-acP-IPV-PRP-T-HBs) OR TS=(Vaxelis) OR AB=(Vaxelis) OR TI=(Vaxelis) OR TS=(DTaP5-IPV-HibHepB) OR AB=(DTaP5-IPV-HibHepB) OR TI=(DTaP5-IPV-HibHepB) OR TS=(DTaP5-IPV-HBhib) OR AB=(DTaP5-IPV-HBhib) OR TI=(DTaP5-IPV-HBhib) OR AB=(Acellular Vaccine*) OR TI=(Acellular Vaccine*) OR TS=(Vaccine, Acellular) OR AB=(Vaccine, Acellular) OR TI=(Vaccine, Acellular) OR TS=(2aP-hexa) OR AB=(2aP-hexa) OR TI=(2aP-hexa) OR TS=(3aP-hexa) OR AB=(3aP-hexa) OR TI=(3aP-hexa) OR TS=(Vaccines, Acellular) OR AB=(Vaccines, Acellular) OR TI=(Vaccines, Acellular)</p> <p>Date Run: Fri Feb 14 2025 11:54:17 GMT-0500 (hora estándar de Perú)</p>	
3	<p>TS= (Infants) OR TI= (Infants) OR AB= (Infants) OR TS= (Preschool Child) OR TI= (Preschool Child) OR AB= (Preschool Child) OR TS= (Children, Preschool) OR TI= (Children, Preschool) OR AB= (Children, Preschool) OR TS= (Preschool Children) OR TI= (Preschool Children) OR AB= (Preschool Children) OR TS= (Child*)</p>	2137133
5	#1 AND #2 AND #3	502

**Anexo 02. Flujoograma de selección de estudios**

**Anexo 03. Motivos de exclusión de artículos durante la selección a texto completo**

N°	Primer autor	Título	Motivo de exclusión
1	Amar Jeet Chitkara	Hexavalent Vaccines in India: Current Status	Revisión Narrativa
2	Markus Knuf	Hexavalent vaccines: What can we learn from head-to-head studies?	Revisión Narrativa
3	Nasamon Wanlapakorn	Antibody persistence to diphtheria toxoid, tetanus toxoid, Bordetella pertussis antigens, and Haemophilus influenzae type b following primary and first booster with pentavalent versus hexavalent vaccines	Comparador incorrecto: pentavalente
4	Angela Gentile	Infant vaccination against pertussis in Argentina: Parent-reported outcomes on reactogenicity, impact on daily routine and satisfaction after pentavalent whole-cell or hexavalent acellular	Comparador incorrecto: pentavalente
5	Miguel O'Ryan	Parent reported outcomes to measure satisfaction, acceptability, and daily life impact after vaccination with whole-cell and acellular pertussis vaccine in Chile	Comparador incorrecto: pentavalente
6	Felix Omeñaca	Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity	Comparador incorrecto: vacuna mixta (cellular y acelular)
7	Giovanni Gabutti	Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination vaccine co-administered with a Hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age	Comparador incorrecto: vacuna mixta (cellular y acelular)
8	Raffaella Palazzo	Persistence of T-cell immune response induced by two acellular pertussis vaccines in children five years after primary vaccination	Comparador incorrecto: sin vacuna celular

N°	Primer autor	Título	Motivo de exclusión
9	Maria Carollo	Humoral and B-cell memory responses in children five years after pertussis acellular vaccine priming	Comparador incorrecto: sin vacuna celular
10	Sven Schulzke	Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines	Comparador incorrecto: sin vacuna celular
11	Nasamon Wanlapakorn	Immunogenicity of the pentavalent DTwP-HB-Hib vaccine (Shan-5) used in the Thai Expanded Program on Immunization compared to the hexavalent DTaP-HB-Hib-IPV and DTwP-HB-Hib (Quinvaxem) vaccines administered to infants at 2, 4, 6 months of age	Comparador incorrecto: pentavalente