

Comportamiento de la tasa de mortalidad infantil, tras un esquema de inmunización oportuna: Revisión Sistemática

María José Quezada Gómez¹; Michelle Guadalupe Pesantez Barbecho²;
Carem Franscelys Prieto Fuenmayor³; Michelle Eugenia Ajunanchi Peñaloza⁴

(Recibido: octubre 02, Aceptado: noviembre 23, 2023)

<https://doi.org/10.29076/issn.2602-8360vol7iss13.2023pp66-73p>

Resumen

Los efectos sobre la mortalidad presentados por las vacunas, sobre todo en la BCG que presenta la evidencia más fuerte, debido a estudios aleatorios realizados en Guinea-Bissau; parece que abarca no solo una protección directa, si no que aparentemente genera una buena respuesta inmune adaptativa heterogénea. Se efectuó una revisión sistemática, con el objetivo de analizar el comportamiento de la tasa de mortalidad infantil posterior a una inmunización oportuna, a través de la consulta de artículos científicos en diferentes bases de datos confiables con la aplicación de DeCS y MeSH. La recolección de artículos fue sistemática, para lo que se empleó la declaración de PRISMA. Los autores en su mayoría coincidieron en que, una inmunización oportuna produce un descenso en la tasa de mortalidad infantil, especialmente en los países con recursos bajos en los que el riesgo de contraer alguna de estas patologías es mayor. Sin embargo, uno de los estudios realizado en Estados Unidos evidenció un aumento en la tasa de letalidad infantil cuando se aplica un mayor número de dosis. Concluyendo que las vacunas resultaron ser efectivas para disminuir la tasa de mortalidad infantil en particular, en los territorios con bajos ingresos económicos.

Palabras clave: tasa de mortalidad; inmunización; niños.

Behavior of the infant mortality rate, after a timely immunization: Systematic Review

Abstract

The effects on mortality presented by vaccines, especially BCG, which presents the strongest evidence, due to randomized studies carried out in Guinea-Bissau; It seems to encompass not only direct protection, but apparently generates a good heterogeneous adaptive immune response. A systematic review was carried out, with the objective to analyze the behavior of the infant mortality rate after timely immunization, through the consultation of scientific articles in different reliable databases with the application of DeCS and MeSH. The collection of articles was systematic, for which the PRISMA declaration was used. The authors mostly agreed that timely immunization produces a decrease in the infant mortality rate, especially in low-resource countries where the risk of contracting any of these pathologies is greater. However, one of the studies carried out in the United States showed an increase in the infant fatality rate when a greater number of doses is applied. Concluding that vaccines turned out to be effective in reducing the infant mortality rate, particularly in low-income territories.

Keywords: mortality rate; immunization; children.

¹ Universidad de Zulia, Maracaibo, Venezuela. Email: .ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8997-8712>

² Unidad Académica de Salud y Bienestar, Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador. Email: michellepesantez@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2859-6806>

³ Unidad Académica de Salud y Bienestar, Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador. Email: carem.prieto@ucacue.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7752-932X>

⁴ Unidad Académica de Salud y Bienestar, Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador. Email: michelle.ajunanchi.53@est.ucacue.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8370-7471>

INTRODUCCIÓN

El concepto de las vacunas no solo se ve delimitado por producir una respuesta inmunitaria sobre uno o más antígenos con el fin de generar anticuerpos de manera persistente o mayor eficiencia de las células inmunitarias adaptativas. Si no que estudios clínicos han demostrado que la activación de linfocitos y de la memoria inmunitaria generan respuestas del huésped a la vacunación ¹.

Las vacunas neonatales presentan un periodo de administración dentro de los primeros 28 días de vida, mientras que las vacunas infantiles se administran posterior a los 28 días, dentro de estas vacunas están la Bacille Calmette Guerin (BCG), HBV y poliomielitis. El objetivo es una inmunidad neonatal que no solo lo proteja contra patógenos potenciales, si no la de adquirir un microbioma colonizador ².

Algunas de estas vacunas pueden generar efectos inmunitarios contra otras vacunas a las cuales la vacuna no estaba destinada, a esto se lo ha denominado efectos heterogéneos o no específicos, generando un impacto en cuanto a la morbilidad y mortalidad que no atribuye a la prevención objeto de la vacuna ¹. Estos van a verse influenciados por el tipo y la secuencia de la vacuna ³. Una de las explicaciones a las que se le puede atribuir este efecto es la reactividad cruzada del antígeno, generando que los linfocitos puedan reconocer otros antígenos por mimetismo molecular ⁴.

En la actualidad más de 100 millones de niños recién nacidos reciben estas vacunas como la BCG y los estudios ya llevan más de 30 años investigando los efectos de estas vacunas en relación a la mortalidad, evidenciando en algunos casos hasta un descenso del 50% de la mortalidad. Por lo que la OMS ve la necesidad de evaluar estos efectos no específicos; siendo la evidencia actual y disponible aún insuficiente para generar un cambio en la elección, momentos o secuencia de la inmunización en bebés y niños ^{5,6}.

Un análisis realizado en la población describió efectos inmunosupresores luego de la infección sarampión, atribuyendo a la vacuna contra el virus del sarampión, donde también se mostró

una reducción de la mortalidad no relacionada contra el sarampión ⁷.

Los efectos sobre la mortalidad presentadas por las vacunas sobre todo en la vacuna BCG que presenta la evidencia más fuerte, debido a estudios aleatorios realizados en Guinea-Bissau; parece que abarca no solo una protección directa derivada de estas, si no que puede generar una resistencia a patógenos no relacionados por una mejor respuesta inmune adaptativa heterogénea ^{1,7}.

Estas vacunas no se limitan a ambientes de escasos recursos, ya que la evidencia de vacunas atenuadas contra el sarampión, viruela y poliomielitis, mostró reducción en la hospitalización en países desarrollados ⁸.

Los estudios que se centran en la evaluación de la mortalidad han demostrado patrones beneficiosos. De manera que, los efectos positivos se observan en mayor medida en vacunas vivas como BCG, MV, vacuna oral de la poliomielitis y viruela, mientras que, se han observado efectos negativos con vacunas inactivas como DTwP. Otro factor a destacar es que los efectos más fuertes se observa en la población femenina ⁹.

Por todo lo mencionado anteriormente, el objetivo de este artículo es analizar el comportamiento de la tasa de mortalidad infantil posterior a una inmunización oportuna.

METODOLOGÍA

Se efectuó una revisión sistemática, a través de la consulta de artículos científicos en diferentes bases de datos confiables como lo son PubMed, Scopus y Web of Science. Se empleó la herramienta PICO: P (menores de 5 años), I (inmunización infantil) C (pacientes inmunizados frente a los que no) O (disminución de la tasa de mortalidad infantil). Se obtuvieron documentos en los idiomas inglés, español y ruso; el período de búsqueda se basó en los últimos 10 años (2012-2022). Se emplearon los operadores booleanos AND y NOT, con lo cual la ecuación de búsqueda resultante fue: (((mortality rate) AND (immunization)) AND NOT (COVID) AND (children)), se optó por excluir el término COVID, debido a que el contexto actual lo ameritaba,

puesto que este no es el asunto de interés del presente estudio. Con el objeto de perfeccionar la búsqueda se aplicaron los respectivos filtros y se procedió con la selección de artículos de mayor relevancia con base en sus títulos y resúmenes, finalmente se continuó con la lectura completa de los artículos seleccionados por medio de los criterios de inclusión y exclusión.

Dentro de los criterios de inclusión aplicados: artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, de acceso libre, que abarquen el tema de interés, cuya población sea en niños menores de 5 años, que se hayan publicado en los últimos diez años y que correspondan al área de estudio de la medicina. Respecto a los criterios de exclusión se descartaron artículos de acceso restringido y que no formaran parte de las ramas de estudio relacionadas con las ciencias de la salud, además se exceptuaron estudios cuya población fuesen adultos.

Para el análisis de sesgos se utilizó la lista de verificación Critical Appraisal Skills Program CASP³⁰, para revisiones sistemáticas, el cual consta de 10 preguntas, cuyas respuestas pueden ser “sí”, “no”, “no sé”, con las cuales se determinará la calidad de la información de los artículos seleccionados. El instrumento se divide en tres secciones, en la sección A, se consulta si, ¿los resultados del estudio son válidos? La sección B, ¿cuáles son los resultados? Y la sección C, ¿los resultados ayudarán a la localidad? ³⁰.

Catorce de los veinte artículos incluidos en la revisión sistemática fueron puntuados con un valor entre 9-10, es decir de “muy alta calidad” ^{10,11,28,29,12,13,16,18,20,24-26}; cinco de “buena calidad” ^{11,14,15,19,27}, es decir con una puntuación de 7 y 8; finalmente uno de los documentos fue calificado como “de calidad pobre” ¹⁷, con un valor de 6, tal y como se evidencia en la Tabla 1.

Tabla 1. Cuestionario CASP, para análisis de riesgo de sesgo

Autor y año de publicación	Cuestionario CASP*										Σ Si	Σ No	Σ No sé
	Sección A**				Sección B***				Sección C****				
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10			
Bayard V., et al. ⁽¹⁰⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		
Bierinig S., et al. ⁽¹¹⁾	+	+	+	+-	+	+	+-	+	+	+-	8		2
Goldman G. Miller N. ⁽¹²⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+-	9		1
Fisker A., et al. ⁽¹³⁾	+	+	+	+-	+	+	+	+	+	+	9		1
Rasooly MH., et al. ⁽¹⁴⁾	+	+	+	+	+	+	+-	+	+-	+	8		2
Aaby P., et al. ⁽¹⁵⁾	+	+	+	+-	+	+	+	+	-	+	8	1	1
Schurink-van't T., et al. ⁽¹⁶⁾	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	9	1	
Rurangwa J. Rujeni N. ⁽¹⁷⁾	+	+	+-	+	+	+-	-	+	+	+-	6	1	3
Byberg S., et al. ⁽¹⁸⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		
McCarthy NL. et al., ⁽¹⁹⁾	+	+	+	+	+-	-	+-	+	+	+	7	2	1
Sánchez-Ramos E., et al. ⁽²⁰⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		
Biering S et al., ⁽²¹⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		
Schaltz-Buchholzer F., et al. ⁽²²⁾	+	+	+	+	+	+	+	+-	+	+	9		1
Welaga P., et al. ⁽²³⁾	+	+	+	+	+	+	+	+-	+	+	9		1
Andersen A., et al. ⁽²⁴⁾	+	+	+	+	+-	+	+	+	+	+	9		1
Briko N., et al. ⁽²⁵⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		
Jaupart P. Dipple L. Dercon S. ⁽²⁶⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		
Nayir T., et al ⁽²⁷⁾	+	+-	+	+-	+	+	+	+	+	+	8		2
Nielsen S., et al. ⁽²⁸⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		
Quinn M., et al. ⁽²⁹⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10		

*Cuestionario CASP: P1. ¿La revisión abordó una pregunta claramente enfocada? P2. ¿Los autores buscaron el tipo correcto de artículos? P3. ¿Se incluyeron todos los estudios importantes y relevantes? P4. ¿Los autores de la revisión hicieron lo suficiente para evaluar la calidad de los estudios incluidos? P5. Si se combinaron los resultados de la revisión, ¿era razonable hacerlo? P6. ¿Los resultados se expresaron en tablas y gráficos? P7. ¿Los resultados son precisos? P8. ¿Se pueden aplicar los resultados a la población local? P9. ¿Se consideraron todos los resultados importantes? P10. ¿Valen los beneficios los daños y los costos?

¿Los resultados del estudio son válidos? *¿Cuáles son los resultados? ****¿Los resultados ayudarán a la localidad?

RESULTADOS

La recolección de documentos se efectuó por cada uno de los autores de manera sistemática y aplicando la metodología detalla en los párrafos anteriores, para ello se utilizó la declaración de PRISMA, con el fin de no omitir ningún paso ³¹.

Ver Figura 1.

Los datos obtenidos se agruparon en una tabla (Tabla 2), en la cual se especifica el nombre del autor principal, año de publicación, lugar, población estudiada y resultados obtenidos en dicha investigación.

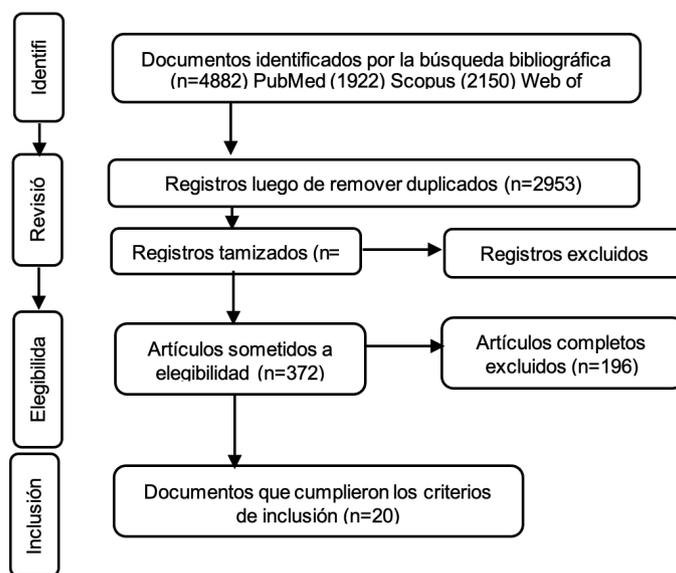


Figura 1. Ruta de selección de estudios

Los estudios analizaron diferentes tipos de vacunas, sin embargo, en su mayoría, los autores encontraron que existe un descenso en la tasa de mortalidad infantil posterior a la inmunización ^{10,11,20-29,12-19}. Las vacunas más estudiadas fueron la vacuna oral contra la poliomielitis, la influenza y la BCG (bacilo de Calmette-Guérin), las cuales mostraron ser efectivas para disminuir la tasa

de letalidad especialmente en los países con recursos económicos bajos ^{10,11,22-24,26-29,13-18,20,21}. Por el contrario, el estudio realizado en 2012 por Goldman, en Estados Unidos, evidenció que la tasa de mortalidad infantil aumentaba en proporción a un mayor número de dosis (Tabla 2) ¹²

Tabla 2. Resultados de los artículos seleccionados

Autor y año de publicación	País	Población	Tipo de vacuna	Resultados
Bayard V., et al. 2012 ¹⁰	Panamá	1. Menores de 1 año 2. De 1 a 4 años	Contra el rotavirus	1. Tasa de mortalidad entre 2000 y 2005 en menores de 1 año de 73/100000 ppa*, en 2008 disminuyó en un 45%. 2. Tasa de mortalidad entre 2000 y 2005 en niños 1-4 años de 20,3/100000 ppa, en 2008 disminuyó en un 54%.
Bierinig S., et al. 2012 ¹¹	Guinea-Bisáu	Menores de 1 año	BCG	La BCG administrada al nacer se asoció a reducción de la mortalidad de 58%, 48%, 21%, durante los primeros días, mes y primer año respectivamente
Goldman G. Miller N. 2012 ¹²	Estados Unidos	Menores a 1 año	Contra la difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, H. influenzae, rubéola, sarampión, meningococo C, hepatitis B, BCG	De 1-4 dosis tasa de mortalidad fue de 3.6%. De 5-8 dosis tasa de mortalidad fue de 5.5%.

Fisker A., et al. 2014 ¹³	Guinea-Bisáu	De 16 a 22 meses	Contra el sarampión	De 1999 a 2006 se redujo la tasa de mortalidad infantil en un 11% para las niñas y en un 4% para los niños.
Rasooly MH., et al. 2014 ¹⁴	Afganistán	De 0 a 5 años	DPT (difteria, tétanos tos ferina)	De 2000 a 2010, la tasa de mortalidad infantil se redujo en un 16%. Ensayo 1 (1993–1995): tasa de mortalidad de 0,0 por cada 1000 ppa* en niños vacunados y de 32,3/1000 ppa en los no vacunados. Ensayo 2 (2003-2007): Tasa de mortalidad de 4,2/1000 ppa en los niños vacunados y de 14,5/1000 ppa en niños sin vacuna.
Aaby P., et al. 2015 ¹⁵	Guinea-Bisáu	De 4 a 6 meses	Contra el sarampión	
Schurink-van't T., et al. 2015 ¹⁶	Países Bajos	De 0 a 11 años	Contra la difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, H. influenzae B, rubéola, meningococo C, hepatitis B.	Tasa de mortalidad disminuyó desde el año 2000 hasta 2011 de 4.0 a 2.8 en niños y de 3.4 a 2.1 en niñas.
Rurangwa J. Rujeni N. 2016 ¹⁷	Rwanda	De 0 a 5 años	7- Valente neumocócica conjugada	Reducción de la tasa de mortalidad de 2007 a 2013, en un 13.2% debido a neumonía.
Byberg S., et al. 2017 ¹⁸	Guinea-Bisáu	De 0 a 11 meses	Contra la difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, tuberculosis y sarampión	Tasa de mortalidad disminuyó desde el año 1992 hasta 2002 de 148/1000 ppa a 124/1000 ppa.
McCarthy NL., et al. 2017 ¹⁹	Estados Unidos	De 0 a 18 meses	Contra la influenza	De 2004 a 2009 la tasa de mortalidad pasó de 2.57 a 2.28/100000 ppa.
Sánchez-Ramos E., et al. 2017 ²⁰	México	De 0 a 5 años	Contra la influenza	De 1998 a 2012, la tasa de mortalidad asociada a causas respiratorias pasó de 14.1% a 2.6%.
Biering S., et al. 2017 ²¹	Dinamarca	De 28 días a 24 meses	BCG	En lactantes de bajo peso se asoció a una reducción de la mortalidad de 43%
Schaltz-Buchholzer F., et al. 2018 ²²	Guinea-Bisáu	De 0 a 9 meses	BCG, contra el sarampión, vacuna oral contra la poliomielitis	De 2002 a 2013 disminución de la tasa de mortalidad infantil del 25% al 10%.
Welaga P., et al. 2018 ²³	Ghana	De 4 a 39 días	BCG	De 1996 a 2012 la tasa de mortalidad desciende de 46 a 12/1000 ppa.
Andersen A., et al. 2018 ²⁴	Guinea-Bisáu	De 0 a 3 años	Vacuna oral contra la poliomielitis	La tasa de mortalidad pasó de 5.05 a 2.04/100 ppa, posterior a la campaña de vacunación.
Briko N., et al. 2019 ²⁵	Rusia	Menores de un año	Antineumocócica conjugada (PCV) 13-valente	La tasa de mortalidad infantil por neumonía adquirida en la comunidad se redujo en un 35 %.
Jaupart P. Dipple L. Dercon S. 2019 ²⁶	51 países	De 12 a 23 meses	DPT, contra el sarampión	De 1995 a 2016 se redujo la tasa de mortalidad infantil en una media de 9.36%.
Nayir T., et al. 2020 ²⁷	Turquía	De 0 a 15 años	Contra tos ferina, poliomielitis, rubéola y sarampión	Disminución en la mortalidad por tos ferina de 0,59 a 0,06. Las tasas de mortalidad infantil por rubéola, tétanos y poliomielitis son de cero.
Nielsen S., et al. 2021 ²⁸	Bangladesh	De 1 a 3 años	Vacuna oral contra la poliomielitis	De 2004 a 2019 la tasa de mortalidad infantil pasó de 12 a 5/1000 ppa.
Quinn M., et al. 2022 ²⁹	Ghana y Tanzania	Hasta los 28 días	BCG, DTP	La BCG se asoció a la reducción del 29% al 92%. Mientras que la DTP se asoció del 61% al 81% de menor mortalidad.

*ppa: personas por año

DISCUSIÓN

Se ha encontrado que una adecuada inmunización logra disminuir las tasas de mortalidad infantil, además de las tasas de hospitalización y de prevalencia, así lo indicaron Rurangwa & Rujeni¹⁷ quienes encontraron que hubo una reducción del 53% en hospitalizaciones por neumonía en Rwanda tras la introducción de la vacuna 7-Valente neumocócica conjugada; sin embargo las tasas de hospitalizaciones de neumonías por otros agentes causales que no incluyan al neumococo, entre las que destacaron malaria, VIH y parasitosis intestinales no se vieron modificadas. Esto evidencia que la inmunización contra este germen fue exitosa¹⁷. Los resultados parecen indicar, además que el sexo tendría una implicación importante, puesto que, el estudio en 2017 realizado por Byberg S., et al.,⁽¹⁸⁾ en Guinea Bisáu, demostró que si bien existió una reducción en la mortalidad de los participantes, esta no fue significativa en los niños (disminución del 11%), pero sí en las niñas (18%), aunque el mecanismo por el cual esto ocurre, no queda del todo claro^{9,18}.

Goldman Miller¹² para su estudio consideró también el número de dosis obteniendo como resultado que cuando se aplicaban de 1 a 4 dosis la tasa de mortalidad fue de 3.6%, mientras que si la dosificación aumentaba de 5-8 la tasa de mortalidad también lo hacía, siendo esta de 5.5%. Esto se puede explicar debido a que, a mayor exposición, el riesgo de que ocurra un efecto adverso aumenta. Se evidenció, además, que los niños de menor edad eran más propensos a ser hospitalizados o morir posterior a recibir su inmunización. Actualmente no hay estudios que analicen el sinergismo y toxicidad al combinar vacunas, sino que estos datos solamente se encuentran individualizados para cada vacuna¹².

Pese a toda la evidencia que se ha obtenido en favor de las vacunas y del aumento en su cobertura, los padres aún rechazan sumar a sus hijos al proceso de inmunización o lo hacen de manera tardía, así se pudo observar en el estudio realizado en Rusia por Briko N., et al.,²⁵ en el que 73% de los niños no recibieron su vacuna a tiempo²⁵.

Turquía fue uno de los países en los que mejor se observó la eficacia de una adecuada inmunización, en el que Nayir et al²⁷ menciona que las tasas de mortalidad infantil por rubéola, tétanos y poliomielitis descendieron totalmente a cero. Esto se explica por un aumento en la cobertura de vacunas y por la implementación de campañas de inmunización muy estrictas en las que se concientiza a los padres sobre su propia salud y la de sus hijos²⁷.

Finalmente, en Latinoamérica se realizaron dos estudios, en los cuales se demostró la efectividad de la inmunización para disminuir la mortalidad en infantes, uno en Panamá por Bayard et al.¹⁰ en donde hubo una reducción de la mortalidad, por causas gastrointestinales, de un 54% en niños menores de 4 años, en el período 2007-2008 sin que haya existido intervención en las medidas higiénico-sanitarias, lo cual confirma la eficacia de la vacuna contra el rotavirus. Otro estudio se realizó en México por Sánchez-Ramos et al²⁰ en donde se demostró un descenso en la tasa de mortalidad por causas respiratorias en niños menores de 5 años tras la inmunización contra la influenza, esto tras la implementación del Programa de Vacunación en el período 2004-2012^{10,20}.

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha incrementado la cobertura de las vacunas, las cuales resultaron ser efectivas para disminuir la tasa de mortalidad infantil en particular, en los territorios con bajos ingresos económicos. Aunque existen estudios que respaldan la premisa de que en el sexo femenino la inmunización resulta más efectiva, también existen documentos que la refutan, por lo que resulta relevante considerar este aspecto para una futura investigación.

REFERENCIAS

1. Goodridge H, Ahmed S, Curtis N, Kollmann T, Levy O, Netea M, et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(6):9.
2. Whittaker E, Goldblatt D, McIntyre P, Levy O. Neonatal Immunization: Rationale,

- Current State, and Future Prospects. *Front Immunol.* 2018;9(1):5.
3. Kallon S, Samir S, Goonetilleke N. Vaccines: Underlying Principles of Design and Testing. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(4):92.
 4. Higgins J, Soares K, López J, Kakourou A, Chaplin K, Christensen H, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ.* 2016;355:5170.
 5. Moorlag S, Arts R, van Crevel R, Netea M. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(12):8.
 6. Dockrell H, Butkeviciute E. Can what have we learnt about BCG vaccination in the last 20 years help us to design a better tuberculosis vaccine? *Vaccine.* 2022;40(11):9.
 7. Mina M, Metcalf C, De Swart R, Osterhaus A, Grenfell B. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science.* 2015;348(6235):694.
 8. Sørup S, Stensballe L, Krause T, Aaby P, Benn C, Ravn H. Oral Polio Vaccination and Hospital Admissions With Non-Polio Infections in Denmark: Nationwide Retrospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(1).
 9. Flanagan K, Van Crevel R, Curtis N, Shann F, Levy O. Heterologous (“Nonspecific”) and Sex-Differential Effects of Vaccines: Epidemiology, Clinical Trials, and Emerging Immunologic Mechanisms. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;57(2):7.
 10. Bayard V, DeAntonio R, Contreras R, Tinajero O, Castrejon MM, Ortega-Barría E, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood gastroenteritis-related mortality and hospital discharges in Panama. *Int J Infect Dis.* 2012;16(2):94–8.
 11. Biering-Sørensen S, Aaby P, Napirna BM, Roth A, Ravn H, Rodrigues A, et al. Small randomized trial among low-birth-weight children receiving bacillus Calmette-Guérin vaccination at first health center contact. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(3):306–8.
 12. Goldman GS, Miller NZ. Relative trends in hospitalizations and mortality among infants by the number of vaccine doses and age, based on the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2010. *Hum Exp Toxicol.* 2012;31(10):1012–21.
 13. Fisker AB, Hornshøj L, Rodrigues A, Balde I, Fernandes M, Benn CS, et al. Effects of the introduction of new vaccines in Guinea-Bissau on vaccine coverage, vaccine timeliness, and child survival: An observational study. *Lancet Glob Heal.* 2014;2(8):e478–87.
 14. Rasooly MH, Govindasamy P, Aqil A, Rutstein S, Arnold F, Noormal B, et al. Success in reducing maternal and child mortality in Afghanistan. *Glob Public Health.* 2014;9(SUPPL.1):37–41.
 15. Aaby P, Martins CL, Garly ML, Andersen A, Fisker AB, Claesson MH, et al. Measles vaccination in the presence or absence of maternal measles antibody: Impact on child survival. *Clin Infect Dis.* 2014;59(4):484–92.
 16. Schurink-van’t Klooster TM, Knol MJ, de Melker HE, van der Sande MAB. Gender-specific mortality in DTP-IPV- and MMR ± MenC-eligible age groups to determine possible sex-differential effects of vaccination: An observational study. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):1–9.
 17. Rurangwa J, Rujeni N. Decline in child hospitalization and mortality after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Rwanda. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(3):680–2.
 18. Byberg S, Østergaard MD, Rodrigues A, Martins C, Benn CS, Aaby P, et al. Analysis of risk factors for infant mortality in the 1992-3 and 2002-3 birth cohorts in rural Guinea-Bissau. *PLoS One.* 2017;12(5):1–15.
 19. McCarthy N, Sukumaran L, Newcomer S. Patterns of childhood immunization and all-cause mortality Natalie. *Physiol Behav.* 2017;176(5):498–503.

20. Sánchez-Ramos EL, Monárrez-Espino J, Noyola DE. Impact of vaccination on influenza mortality in children <5 years old in Mexico. *Vaccine*. 2017;35(9):1287–92.
21. Biering-Sørensen S, Aaby P, Lund N, Monteiro I, Jensen KJ, Eriksen HB, et al. Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality among Infants Weighing <2500 g: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65(7):1183–90.
22. Schaltz-Buchholzer F, Biering-Sørensen S, Lund N. Early Bacille Calmette-Guérin vaccination, hospitalizations and hospital deaths: Analysis of a secondary outcome in three randomized trials from Guinea-Bissau Schaltz-Buchholzer. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2018;813(4):1–11.
23. Welaga P, Debuur C, Aaby P, Hodgson A, Azongo DK, Benn CS, et al. Is the decline in neonatal mortality in northern Ghana, 1996-2012, associated with the decline in the age of BCG vaccination? An ecological study. *BMJ Open*. 2018;8(12):1–9.
24. Andersen A, Fisker AB, Rodrigues A, Martins C, Ravn H, Lund N, et al. National Immunization Campaigns with Oral Polio Vaccine Reduce All-Cause Mortality: A Natural Experiment within Seven Randomized Trials. *Front Public Heal*. 2018;6(February):1–10.
25. Briko NI, Korshunov VA, Baranov AA, Kostenko NA, Vishneva EA, Grinchik PR. Evaluación de la efectividad de la vacunación de lactantes con una vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el marco del Calendario Nacional de Vacunación de Rusia. *Probl la pediatria Mod*. 2019;18(3):2016–7.
26. Jaupart P, Dipple L, Dercon S. Has Gavi lived up to its promise? Quasi-experimental evidence on country immunisation rates and child mortality. *BMJ Glob Heal*. 2019;4(6):1–11.
27. Nayir T, Nazlican E, Şahin M, Kara F, Alp Meşe E. Effects of immunization program on morbidity and mortality rates of vaccine-preventable diseases in Turkey. *Turkish J Med Sci*. 2020;50(8):1909–15.
28. Nielsen S, Khalek MA, Benn CS, Aaby P, Hanifi SMA. National immunisation campaigns with oral polio vaccine may reduce all-cause mortality: Analysis of 2004–2019 demographic surveillance data in rural Bangladesh. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100886.
29. Quinn MK, Edmond KM, Fawzi WW, Hurt L, Kirkwood BR, Masanja H, et al. Non-specific effects of BCG and DTP vaccination on infant mortality: An analysis of birth cohorts in Ghana and Tanzania. *Vaccine*. 2022;40(27):3737–45.
30. Critical Appraisal Skills Programme (CASP) Randomised Controlled Trial. CASP Randomised Controlled Trial Standard Checklist - casp-uk.net. CASP checklists Oxford [Internet]. 2013;(2020):1–7.
31. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790–9.