



SLIPE

Sociedad Latinoamericana
de Infectología Pediátrica



**GUÍA SOBRE VACUNACIÓN
PARA COVID EN NIÑOS**



ARGENTINA

Dr. Roberto Debbag
Dra. Ángela Gentile



EL SALVADOR

Dra. Lourdes Dueñas



BRASIL

Dra. Luiza Helena Falleiros-Arlant



ITALIA

Dr. Danilo Buonsenso
(invitado especial)



COLOMBIA

Dr. Pío López
Dr. Eduardo López Medina
Dr. Carlos Torres Martínez



MÉXICO

Dr. Abiel Mascareñas



PANAMÁ

Dr. Xavier Sáez-Llorens



COSTA RICA

Dra. María Luisa Ávila-Agüero
Dra. Helena Brenes
Dr. Rolando Ulloa-Gutiérrez



REPÚBLICA DOMINICANA

Dr. José Brea del Castillo



CHILE

Dr. Juan Pablo Torres



URUGUAY

Dra. Mónica Pujadas

INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 ha tenido un impacto sustancial en la región. Aunque los datos iniciales referentes a casos, complicaciones y muertes llevaron a considerar a la COVID-19 como de bajo impacto en la población pediátrica, datos emergentes muestran que, tanto desde el punto de vista clínico como social, educativo, emocional y familiar, la infección causa efectos indeseables directos e indirectos en este grupo etario.

Las vacunas contra la COVID-19 han demostrado ser efectivas para evitar la infección por el SARS-CoV-2 tanto a corto plazo como para sus complicaciones más tardías. El impacto favorable de la vacunación ha sido contundentemente confirmado tanto en adultos como en niños a nivel global.

Para diciembre de 2022 se reportaron a nivel mundial al menos 15 millones de niños infectados por SARS-CoV-2 (1) la mayoría de ellos con un curso clínico leve y con mortalidades asociadas a la enfermedad inicialmente descritas menores a 0,1%. (2, 3) A pesar de que la mayoría de los niños tiene una recuperación completa, la prevalencia de enfermedad prolongada no es ajena a la población pediátrica, y sus manifestaciones, evolución y duración son aún inciertas. (4)

Si bien, a nivel mundial, cerca de 26 millones de niños menores de 18 años tienen una serie primaria de vacunación completa, para diciembre de 2022 cerca del 58% de infantes elegibles para vacunación no habían recibido aún su primera dosis. (1)

Las recomendaciones de las sociedades internacionales de pediatría e infectología están basadas en que el beneficio de la vacunación supera con creces sus potenciales riesgos (1) y, aun cuando la vacunación no puede prevenir completamente la enfermedad por SARS-CoV-2 en niños, tiene efectos positivos en el desarrollo de sus complicaciones e incluso en la transmisión entre pares. Se ha documentado que la transmisión en niños pequeños en centros educativos es mayor en aquellos niños en edades preescolares, donde el contacto y la cercanía es mayor, pero además aunado a ser poblaciones donde las coberturas vacunales son menores alrededor del mundo. (3)

Complicaciones como el MIS-C, trastornos cardiovasculares que incluyen miocarditis, enfermedad neurológica aguda o Diabetes mellitus de novo, se han clasificado como las complicaciones a corto o largo plazo más severas asociadas a la COVID-19. (2) Aunque apenas estamos comenzando a comprender la magnitud de dichas complicaciones, la vacunación podría prevenir su presentación. (3)

La pandemia producida por SARS-CoV-2 ha transformado el mundo y ha hecho evidentes las inequidades sociales y de los sistemas de salud, pero también ha demostrado la capacidad de crear de forma rápida una respuesta preventiva segura tanto para niños como para adultos. Limitantes geográficas, sociales, económicas y políticas han puesto retos sobre la disponibilidad mundial de acceso a las vacunas, y Latinoamérica no ha escapado a ello. (1)

La Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), conocida por sus numerosos trabajos en investigación en vacunas y por contribuir al conocimiento de las enfermedades infecciosas en los niños y su prevención, generando evidencia de primera calidad, ha elaborado este documento con el fin de brindar información actualizada sobre la evolución de la enfermedad en nuestra región, su presentación clínica, la eficacia de la vacuna y las recomendaciones actuales de vacunación en la población pediátrica.

IMPACTO DE LA COVID-19 EN NIÑOS

La enfermedad causada por SARS-CoV-2 (COVID-19) se ha extendido a todas las regiones y territorios del mundo con aproximadamente 669 millones de casos confirmados a enero de 2023. (5) Esta pandemia ha tenido un importante impacto en América Latina, países como Brasil, Argentina, Chile, Colombia, México y Perú reportan cifras altas de casos y muertes por esta enfermedad (Tabla 1), Los países de América Latina acumulan cerca de 81 millones de casos en personas de todas las edades a enero de 2023. (6) Brasil, el país más poblado de la región, donde se confirmó el primer caso de COVID-19 en América Latina, reporta el mayor número de casos (n= 36,677,844) y ocupa el segundo lugar en mortalidad en el mundo. (7)

Al inicio de la pandemia se reportó una baja incidencia de casos en niños. El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. (CDC por sus siglas en inglés) publicó en abril de 2020 que los niños eran significativamente menos afectados que los adultos en términos de casos totales y gravedad. (8) Sin embargo, nuevas publicaciones han reportado que la COVID-19 puede afectar a niños de todas las edades con impacto mayor a lo inicialmente visto. (7-9)

Desde el inicio de la pandemia, los casos notificados en América Latina, (6) han mostrado variabilidad en individuos entre 0 y 18 años en diferentes países de la región (**Tabla 1**). (7, 9-20)

Tabla 1. Número de casos y muertes por COVID-19 en Latinoamérica en todas las edades y número de casos en niños a 2022 por país

País	Casos totales (n)	Muertes (n)	%	Casos en niños (n)	%
Brasil	34,807,075	687,907	1.9%	2,332,074	6.7%
Argentina	9,717,546	129,979	1.3%	1,010,625	10.4%
México	7,108,686	330,353	4.7%	607,304*	8.0%
Colombia	6,309,168	141,827	2.3%	694,008**	11.0%
Chile	4,728,938	61,584	1.3%	877,246***	17.0%
Perú	4,153,605	216,884	5.2%	240,909	5.8%
Guatemala	1,138,242	19,878	1.8%	138,866	12.2%
Costa Rica	1,133,096	8,990	.79%	154,101	13.6%
Ecuador	1,007,553	35,908	3.6%	76,574	7.6%
Uruguay	989,629	7,515	.76%	143,496	14.5%
Paraguay	717,628	19,598	2.7%	57,410	8.0%
Honduras	456,988	11,037	2.4%	70,833	15.5%
Nicaragua	15,166	245	1.6%	455	2.6%
R.Dominicana	660663	4385	0.66	70608	10.6

* México: Distribución de casos por grupos etarios 0-4 años n=79,856; 5-9 años n=96,906; 10-14 años n=166,244; 15-19 años n=273,298

** Colombia: Distribución de casos por grupos etarios 0-9 años n=211,912; 10-19 años n=456,900

*** Chile: Distribución de casos por grupos etarios 0-4 años n=151,726; 5-9 años n=178,257; 10-14 años n=248,457; 15-19 años n=298,806

Fuente: www.ourworldindata.org; octubre 2022

América Latina es una región que enfrenta múltiples desafíos. Algunos de sus países tienen una seguridad social débil, sistemas de salud fragmentados y profundas desigualdades. La pandemia ha evidenciado una crisis sin precedentes para la región: una infraestructura deficiente, capacidad sanitaria y recursos limitados, aumento de la ocupación hospitalaria y falta de capacidad para garantizar un diagnóstico oportuno a la población. (21, 22) Para los niños, esta crisis puede tener consecuencias devastadoras, e implicar un aumento en la mortalidad infantil por impactos indirectos en la nutrición y acceso limitado a servicios básicos de salud. (10) El desplazamiento de la atención a condiciones no COVID-19 ha significado interrupción o aplazamiento en el manejo de enfermedades crónicas, en la atención de salud mental o de tratamientos e intervenciones ya programadas, como lo es la interrupción de los calendarios de inmunización en varios países de la región. (21)

IMPACTO DE LA COVID-19 EN AMÉRICA LATINA

De los más de 81 millones de casos reportados en la Región para enero de 2023, al menos 8 millones se presentaron en población menor de 18 años. Los casos en niños y adolescentes han contribuido con el 8% al 17% de los casos totales de acuerdo con el país y a la fuente de los datos.

La tasa de incidencia de enfermedad en población pediátrica en Chile fue de 1,225, 3,168 en Perú y 3,918 en Colombia por 100,000 habitantes, siendo mayor en menores de 1 año que en niños entre 1-10 años e incrementándose progresivamente hasta tasas más altas en la adolescencia y adultez temprana (**Tabla 2**). La incidencia fue mucho mayor durante la circulación de Ómicron B.1/B.2, causando un incremento de los casos entre 4-5 veces en Chile, Argentina, Brasil y Colombia.

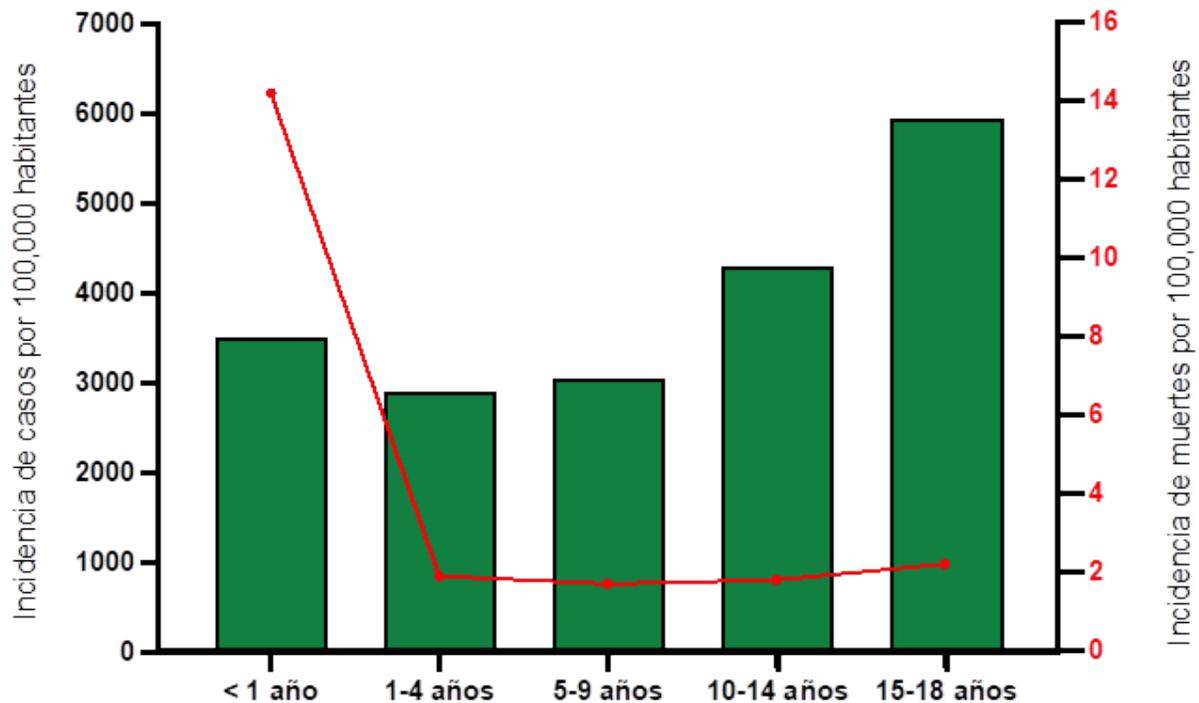
La mortalidad ha oscilado entre 0.03% en países como Chile, hasta 0.1 % en Perú. Colombia, Argentina y Brasil tuvieron letalidades pediátricas similares (0.06-0.07%). El cálculo de las tasas de mortalidad pediátrica osciló entre 1.6 (Brasil) y 3.05 (Perú)/100,000 afectando fundamentalmente a la población menor de 1 año. En Colombia, la tasa de mortalidad calculada fue de 14/100,000 en menores de 1 año comparada con 2.5 en la población general pediátrica. La **Figura 1** muestra la relación entre tasas de incidencia y mortalidad por edad pediátrica en Colombia.

Tabla 2. Incidencia de la COVID-19 en población pediátrica en Colombia al 25 de noviembre de 2022.

Edad	% casos	Muertes	Edad	Incidencia de casos	Incidencia de muertes
<1 año	4.86%	30.5%	<1 año	3,491.6	14.04
1-4 años	16.4%	17.1%	1-4 años	2,843.7	1.92
5-9 años	21.8%	15.0%	5-9 años	3,040.8	1.33
10-14 años	31.2%	17.9%	10-14 años	4,352.8	1.6
15-18 años	25.7%	19.4%	15-18 años	5,876.5	2.84

Tasa de incidencia general pediátrica: 3919.8 / 100,000, Tasa de letalidad pediátrica: 2.48 / 100,000, Casos totales: 572,501, Hospitalizaciones: 10,469 (2.0%), Ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): 1.952 (0.37%)

Figura 1. Tasas de incidencia de casos y de muertes en pacientes pediátricos por COVID-19 en Colombia al 25 de noviembre de 2022



COMPLICACIONES

El espectro clínico de la COVID-19 en niños es amplio, presentándose en la mayoría como una enfermedad asintomática o con síntomas leves. (23) Fiebre, cefalea o irritabilidad, tos, odinofagia, disgeusia y anosmia se presentan como los más frecuentes en la población pediátrica. (9, 24) El porcentaje de hospitalizaciones y la tasa de mortalidad sigue siendo significativamente menor para los niños, sin embargo, la enfermedad grave y la hospitalización pueden ocurrir con una frecuencia variable. (23) Datos en América Latina muestran que las personas menores de 18 años representan menos del 5% del total de hospitalizaciones por COVID-19. (23, 24) México ha reportado un 3.8% de ingresos hospitalarios en niños entre 1-9 (58%) y 10-19 años (42%). (11) Similar a esto, las hospitalizaciones en Colombia rondan el 2%, (12) 3% en Chile, (14) y 5% en Paraguay. (13)

La enfermedad severa en pediatría se ha descrito. El síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C por sus siglas en inglés) asociado a COVID-19, es una complicación importante que puede requerir ingreso en cuidados intensivos, (25) ventilación mecánica y soporte cardiorrespiratorio. (26) Aunque se ha descrito con mayor frecuencia en niños afrocaribeños y latinos/hispanos, (4) en América Latina faltan estudios multinacionales que estimen la incidencia real de esta patología en la región. En el mundo, la mortalidad reportada para la población pediátrica es menor al 0.01% del total de muertes. (27) Se estima que en Latinoamérica esta cifra es similar, sin embargo, existen diferencias significativas entre países de la región, donde

el acceso a servicios de salud, pruebas diagnósticas, rigurosidad y calidad de los registros de defunción no permiten una estimación directa o indirecta de la mortalidad relacionada con la COVID-19. (21, 28)

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes (MIS-C) asociado a COVID-19

Definición e incidencia

El Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes (MIS-C) corresponde a una condición médica post-infecciosa, que si bien es cierto es infrecuente, es grave y potencialmente mortal. Consiste en un proceso inflamatorio que afecta diferentes órganos y sistemas principalmente los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, hematológico, mucocutáneo, sistema retículo endotelial, neurológico y pulmonar, entre otros. Ocurre en promedio cuatro semanas posteriores a la infección por SARS-CoV-2.

Los criterios diagnósticos fueron definidos inicialmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el CDC en 2020 (29, 30) y a partir de enero 2023, el CDC ha realizado una modificación de la definición. (31) En adultos, su equivalente corresponde al MIS-A. (32)

La incidencia exacta en América Latina es desconocida por diferentes razones y los datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) no han vuelto a actualizarse. (33) Uno de los grandes retos en la región es mejorar la sospecha clínica o reducir el diagnóstico tardío de esta condición, dado que la morbilidad y mortalidad del MIS-C en niños de Latinoamérica es mayor cuando se compara con datos de otros países desarrollados. (33, 34). En Brasil, hasta diciembre 2022, se describe una incidencia acumulada de 3.3 casos por 100,000 niños menores de 19 años. Se confirmaron además 1970 casos con 135 muertes. Los casos ocurrieron principalmente en niños de 1 a 4 años (37,8%) y la mediana de edad de los fallecidos fue de 5 años, diferente a lo que muestra la literatura donde esta se concentra en niños mayores. (35)

Presentación clínica

Dentro de la presentación clínica del MIS-C, en el diagnóstico diferencial más inmediato se encuentra la Enfermedad de Kawasaki. Sin embargo, otras entidades que deben considerarse son el Síndrome de Shock por Enfermedad de Kawasaki (KDSS), Síndrome de Shock Tóxico, Linfocitosis Hemofagocítica (HLH), sepsis, Shock por dengue y rickettsiosis entre otras. Uno de los aspectos más importantes que diferencia al MIS-C del Kawasaki es la edad de presentación, donde en este último el 80% de los casos ocurre en niños menores de 5 años (50% en los 2 primeros años de vida), a diferencia del MIS-C donde usualmente este ocurre en niños en edad escolar, en promedio 6 a 8 años.

Otro de los aspectos importantes es que los pacientes con MIS-C suelen tener síntomas gastrointestinales a diferencia de los niños con Kawasaki, sobre todo dolor abdominal y diarrea, así como mayor probabilidad de disfunción miocárdica y shock. En cuanto a los hallazgos ecocardiográficos, en Kawasaki el hallazgo más frecuente es dilatación coronaria a diferencia del MIS-C, donde datos de disfunción miocárdica son lo más frecuente.

Tratamiento

El manejo médico del MIS-C ha sido motivo de controversia principalmente por desconocimiento de su fisiopatología y aspectos inmunológicos de la enfermedad, así como de las complicaciones por el SARS-CoV-2. A la luz de la evidencia, el tratamiento inicial con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y esteroides como metilprednisolona, parecieran ser la mejor estrategia primaria de tratamiento. Hay muchos aspectos que aún desconocemos y probablemente será sólo con estudios multicéntricos y multinacionales que podremos obtener los mejores resultados y respuestas a tantas preguntas. (36-38) El fin primario del tratamiento es disminuir el proceso inflamatorio al máximo para así disminuir el compromiso multiorgánico, especialmente la disfunción miocárdica y el shock, que son las dos principales causas de fallecimiento en estos pacientes.

Impacto de las vacunas ARN mensajero (ARNm)

Una de las principales razones para inmunizar a los niños contra SARS-CoV-2, es prevenir complicaciones, dentro de las cuales el MIS-C es una de las más importantes. Posterior a la introducción de las vacunas de ARNm contra SARS-CoV-2, inicialmente en adultos y después en adolescentes y niños, la incidencia del MIS-C ha ido disminuyendo paulatinamente en muchos de los países del mundo en el grupo etario donde este es más frecuente. (39, 40) En Latinoamérica, Chile ha sido uno de los primeros países en reportar dicho impacto. (41)

Por otro lado, pese a ser un evento muy infrecuente, siempre existe un muy pequeño porcentaje de niños que pueden desarrollar como efecto adverso un MIS-C posterior a la inmunización contra SARS-CoV-2 y en la mayoría de los cuales el cuadro tiende a ser menos grave. (42, 43) Por esta razón, el impacto y beneficio de la vacunación contra SARS-CoV-2 sobrepasa este pequeño riesgo. (44)

Una de las interrogantes específicas al momento de iniciarse la vacunación pediátrica contra la COVID-19 era si en niños que habían sufrido previamente MIS-C, era seguro aplicar estas vacunas. Datos multicéntricos en Latinoamérica y otros países, (45-47) han demostrado que sí es seguro y está indicado inmunizar a este subgrupo de pacientes pediátricos cuando por esquema de vacunación les corresponde.

COVID prolongado

Más allá de la morbilidad y la mortalidad ya conocida producida por la enfermedad por SARS-CoV-2, existe un espectro complejo de consecuencias que acarrea dicha infección. En niños, la COVID-19 se ha ligado al desarrollo de una serie de condiciones post infecciosas incluidas el MIS-C, complicaciones autoinmunes (desde condiciones neurológicas hasta el desarrollo de diabetes mellitus tipo I) y COVID prolongado.

Según recientes investigaciones, (48) el COVID prolongado hace referencia a una serie de síntomas de causa desconocida no presentados previo a la infección por SARS-CoV-2. Actualmente, no hay una definición internacional reconocida para dicha condición. (49) La OMS define el COVID prolongado en adultos como la persistencia de sintomatología luego de 3 meses después de la COVID-19 que persiste por al menos 2 meses y que no puede ser explicada bajo otro diagnóstico. (50) Dicha definición hace referencia a que, en niños, la caracterización puede va-

riar, y lo explica como *“La condición posterior a la COVID-19 en niños y adolescentes que ocurre en individuos con antecedentes de infección confirmada o probable por SARS-CoV-2, cuando experimentan síntomas que duran al menos 2 meses que inicialmente ocurrieron dentro de los 3 meses posteriores a la COVID-19 aguda.”* (51)

Entre los síntomas descritos en pediatría se encuentran la fatiga, sensación de falta de aire, malestar general, disfunción cognitiva, impacto en actividades diarias como asistencia, desempeño escolar y socialización con pares entre otros. (49)

La incidencia y morbilidad del COVID prolongado en pediatría es aún desconocido ya que los estudios han utilizado definiciones y parámetros variables. Se habla de una prevalencia que puede ir desde el 1 al 50%, sin embargo, investigaciones con criterios más rigurosos de selección, han descrito la enfermedad en 1-3% de los niños. (49) La patogénesis es también desconocida. Existe evidencia de posibles mecanismos, entre los que se describe la persistencia del virus de SARS-CoV-2 o de otros virus como el herpes, desregulación inmunológica, disbiosis intestinal, endotelitis crónica, circulación de microtrombos, anomalías en vías metabólicas o daño orgánico entre otros. (49, 52, 53)

Debido a que la causa es aún desconocida, el manejo de dicha condición no está aún establecido. A pesar de las diferentes estrategias planteadas, está claro que estos niños deben tener acceso a atención médica y seguimiento de su patología. Diferentes manejos y terapéuticas han sido planteadas (49, 53) basándose en los síntomas de presentación. Debido a que la persistencia del virus del SARS-CoV-2 como causa de COVID prolongado es una teoría, el uso de antivirales se ha estudiado para estos pacientes e incluso recomendado en algunos casos de forma temprana durante la infección aguda en aquellos pacientes con factores de riesgo para presentar la enfermedad. (54)

Una de las principales preguntas es cómo prevenir el desarrollo de COVID prolongado. Debido al impacto social, económico y en salud mental, la investigación se ha centrado en valorar si la vacunación contra SARS-CoV-2 pueden prevenir el desarrollo de dicha enfermedad. La vacunación hace que la COVID-19 tenga menor impacto en órganos y tejidos, y por lo tanto la enfermedad tenga un curso más leve, menor persistencia de los síntomas y por lo tanto menor riesgo de COVID prolongado. Además, un sistema inmune con una respuesta más robusta gracias a la vacunación tendría mayor posibilidad de combatir el virus y deshacerse de partículas virales más rápido, disminuyendo la inflamación crónica y por lo tanto la persistencia de los síntomas. Se ha documentado en adultos sin embargo que la vacunación previa a la enfermedad puede disminuir el riesgo, más no eliminarlo completamente. Gao P et. al. (55) realizaron un metaanálisis demostrando que el grupo de pacientes vacunados tenía menor riesgo de desarrollar síntomas persistentes o COVID prolongado al compararse con no vacunados (RR = 0.71 (95% CI: 0.58–0.87, $p < 0.01$), pero el efecto fue identificado sólo después de dos dosis de vacuna (RR= 0.83 (0.74–0.94). La protección fue documentada para síntomas como enfermedad renal, mialgias o trastorno del sueño. Hallazgos similares fueron identificados en estudios previos como el realizado por Natarte K et. al. (56)

Con respecto a estudios en pediatría, actualmente sólo uno ha evaluado la vacunación como forma de prevención de COVID prolongado. Messiah et. al. documentó un riesgo de al menos 6 veces mayor de presentar COVID prolongado entre niños no vacunados (RR: 5.76, 95% CI: 1.18–28.06). (57)

La literatura sugiere entonces que la vacunación disponible contra SARS-CoV-2 disminuye de forma significativa el riesgo de presentar COVID prolongado en población tanto adulta como pediátrica.

CAMBIOS EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 ENTRE 6 MESES Y 5 AÑOS

Los niños en esta franja etaria pueden presentar infecciones por SARS-CoV-2 asintomática, pero también sintomática incluyendo toda la gama de la enfermedad y sus complicaciones.

Con las nuevas variantes, en especial Ómicron, se constató un aumento en la seroprevalencia en población pediátrica, siendo más marcada la tasa de aumento en el sub-grupo de 6 meses a 4 años. Para el año 2022, las tasas de hospitalización fueron mayores en este grupo en comparación con las de niños de mayor edad. Esto hace pensar que la infección previa por otra variante no Ómicron para este grupo etario no mostró efectividad para prevenir la reinfección por variante Ómicron. A su vez, se evidenciaron cambios en la dinámica de transmisión que se venía presentando previamente, documentando que, en niños, en especial entre los 2 y 5 años, las tasas de contagio eran mayores.

VACUNAS ARNm DISPONIBLES

Las vacunas utilizadas actualmente para la prevención de la enfermedad por SARS-CoV-2, parten de la utilización del ARN mensajero (ARNm) para crear una proteína viral específica que estimula el sistema inmune. Dichas vacunas, utilizan una porción de ARNm de cadena simples, altamente purificado, para codificar una proteína viral específica: la proteína S (Espícula) del virus SARS-CoV-2 con la finalidad de estimular el sistema inmune.

El ARNm es formulado dentro de nanopartículas lipídicas que permiten la entrada a la célula, llevando a la expresión transitoria de proteínas S. La exposición al virus salvaje luego de la vacuna hace que el cuerpo reconozca la proteína S y monte una respuesta inmune controlada.

Las vacunas bivalentes actuales contra el COVID-19 de Moderna y de Pfizer-BioNTech incluyen un componente de ARNm correspondiente a la cepa original para proporcionar una respuesta inmunitaria que es ampliamente protectora contra la COVID-19 y un componente de ARNm correspondiente a los linajes BA.4 y BA.5 de la variante Ómicron B.1.1.529 para brindar una mejor protección contra esta variante.

El 31 de agosto de 2022, el FDA autorizó las formulaciones bivalentes de las vacunas contra la COVID-19: la BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y la mRNA-1273 (Moderna). Inmediatamente después, el Comité Asesor en Prácticas de Inmunización de los EE. UU. (ACIP por sus siglas en inglés) recomendó el uso de dicha vacuna como dosis de refuerzo en personas mayores de 12 años (para Pfizer-BioNTech) y de 18 años (para Moderna) que ya habían completado el esquema primario de vacunación, y para el 12 de octubre de 2022, se extendió la recomendación para niños entre 5 y 11 años de edad. Luego, en diciembre del mismo año, se amplió la recomendación en la franja etaria de 6 meses a 5 años de manera que se sustituya la tercera dosis del esquema. Estudios posteriores a dicha recomendación, en adultos, han comprobado que el uso de refuerzo con vacuna bivalente confiere una protección adicional contra infección sintomática y enfermedad grave por SARS-CoV-2 por las variantes de Ómicron y sus sublinajes.

La vacuna bivalente inicialmente sintetizada de Pfizer-BioNTech es constituida de una cepa original y la cepa Ómicron BA.1. A pesar de que la cepa utilizada actualmente fue adaptada, esta vacuna se encuentra todavía en uso en algunos países como Brasil y Chile según los esquemas de vacunación establecidos.

Las vacunas aprobadas para uso en pediatría son de Pfizer-BioNTech y Moderna. Los datos acumulados con la primera vacuna bivalente contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (original y ómicron BA.1) y con la vacuna monovalente son relevantes para la actual vacuna bivalente (cepa Wuhan-Hu-1 original y cepa Ómicron BA.4/BA.5) ya que ambas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso.

Para la autorización de una única dosis de refuerzo de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna para niños entre 6 meses y 5 años, la FDA se basó en datos de respuesta inmunitaria que había evaluado previamente a partir de un estudio clínico en adultos. Está indicada como la tercera dosis del esquema principal de vacunación, después de dos dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech monovalente en niños de 6 meses a 4 años. Los niños que ya hayan completado su esquema principal de vacunación de tres dosis con la vacuna monovalente no califican para recibir una dosis de refuerzo de una vacuna bivalente actualizada en este momento, ya que se ha documentado que existe aún protección contra las consecuencias más graves de la variante ómicron que circula actualmente.

Con la autorización de diciembre, la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna se administra en niños de 6 meses a 5 años como una dosis de refuerzo única al menos 2 meses después de completar el esquema principal de vacunación con la vacuna monovalente contra la COVID-19 de Moderna. También está autorizada para su uso en personas mayores de 6 años como dosis de refuerzo única al menos dos meses después de completar el esquema principal de vacunación con cualquier vacuna contra la COVID-19 autorizada o aprobada, o de haber recibido la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna monovalente contra el COVID-19 autorizada o aprobada. (58-68)

La ampliación de la vacunación contra la COVID-19 a niños se enmarca en los objetivos generales de los programas de vacunación que buscan disminuir la enfermedad severa, las complicaciones y letalidad, así como mitigar el impacto social contribuyendo a la continuidad del proceso educativo y la interacción social. La vacunación en adolescentes y en niños de 5 a 11 años que se da desde hace más de 1 año a lo largo del planeta, ha demostrado eficacia, efectividad y seguridad. Recientemente se ha aprobado la vacunación a niños de 6 meses a 4 años, buscando cubrir a la mayor parte de la población.

Las vacunas de ARNm con aprobación de emergencia y en desarrollo clínico vienen mostrando un buen perfil de eficacia y seguridad en niños desde los 6 meses hasta los 17 años. Es por esta razón que la Academia Americana de Pediatría (AAP) y los Centros para el Control de enfermedades de Atlanta EE. UU. (CDC por sus siglas en inglés) aprobaron y recomiendan la vacuna contra la COVID-19 para todas las personas mayores de 6 meses de edad, sin referir preferencia entre las vacunas de la casa comercial Moderna^R o Pfizer-BioNTech^R. La AAP avala además su coadministración con las vacunas de rutina de los calendarios de vacunación de cada país.

VACUNA PFIZER-BIONTECH (COMIRNATY)

Eficacia en niños de 6 meses a 4 años

La vacuna de Pfizer-BioNTech (Comirnaty) en presentación de 3 µg contra la COVID-19 fue evaluada para niños de 6 meses de edad en el marco de un estudio fase 2/3 randomizado, controlado con placebo (aún en curso) cuyo primer corte se realizó en junio 2022. Se incluyeron 4,526 participantes (1,776 entre 6 y 23 meses y 2,750 de 2 a 4 años) reclutados en Estados Unidos, Finlandia, Polonia, España y Brasil. Se asignaron los pacientes 2:1 recibiendo dos dosis de Pfizer-BioNTech Comirnaty (3 µg) o placebo, separadas por 3 semanas. Según los análisis de datos después de la segunda dosis, se modificó el protocolo para agregar una tercera dosis a la serie primaria (al menos 8 semanas después de la segunda dosis). Para el análisis, se establecieron dos subgrupos según edad: 6 a 23 meses y 2 a 4 años. En ambos grupos, las características demográficas se distribuyeron en forma similar entre el grupo que recibió la vacuna y el placebo.

Se estimó la eficacia de la vacuna Pfizer-BioNTech Comirnaty (3 µg) en niños de 6 meses a 4 años luego de 2 o 3 dosis. Además, en el período del estudio analizado, Ómicron fue la variante de SARS-CoV-2 que circulaba predominantemente.

Para junio 2022, la eficacia contra la infección por SARS-CoV-2 sintomática confirmada que comenzó 7 días después de la dosis 3 en niños entre 6 meses y 4 años sin infección previa, se estimó de 73.2 % (intervalo de confianza [IC] del 95%: 43.8-87.6) basado en 13 casos en el grupo vacuna (n=794) y 21 casos en el grupo placebo (n=351)

Entre los niños sin infección previa, la eficacia de la vacuna por subgrupo de edad se estimó en 75.8 % (IC 95%: 9.7-94.7) entre niños de 6 a 23 meses de edad, y de 71.8% (IC 95%: 28.6-89.4) entre niños de 2 hasta los 4 años. Todos los casos posteriores a la dosis 3, ocurrieron entre marzo y junio de 2022 y se confirmó que se debían a la variante Ómicron (principalmente Ómicron BA.2)

La mediana de tiempo de seguimiento después de la tercera dosis fue de 1.9 meses para los participantes de 6 a 23 meses de edad y de 2.4 meses para los participantes de 2 a 4 años.

Inmunogenicidad

El análisis de inmunogenicidad de la población en aquellos sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 incluyó datos de 82 niños de entre 6 y 23 meses de edad y 143 niños de 2 a 4 años (dosis de 3 µg). Se evaluó la respuesta inmunitaria humoral después de las dosis 2 y 3, y se comparó con las respuestas inmunitarias humorales después de la dosis 2 en 170 personas entre 16 y 25 años. Para todos los grupos de edad, las evaluaciones de inmunogenicidad incluyeron la medición de títulos medios geométricos (GMT) de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 ancestral (cepa de referencia USA-WA1/2020) y tasas de respuesta serológica (SRR) un mes después de la dosis 2 y un mes después de la dosis 3. Los criterios de no inferioridad preestablecidos para el cociente de la media geométrica (GMR) de los títulos de anticuerpos entre los grupos comparados fueron una estimación puntual superior a 0.8 y un límite inferior del IC 95% bilateral superior a 0.67. Siempre que se cumplieron los criterios de no inferioridad de GMR, se declaró éxito estadístico de puente inmunológico si el límite inferior del IC 95% para la diferencia en las SRR era superior al -10 %.

Los títulos de anticuerpos neutralizantes después de la 3ra dosis en niños de 6 meses a 5 años, fueron comparables con los obtenidos para personas de 16 a 25 años. El cociente de la media geométrica (GMR) de los títulos de anticuerpos neutralizantes para el grupo de 6 meses a menos de 2 años fueron de 1.19 (IC 95%: 1-1.42) y de 1.3 (IC 95% 1.13-1.50) para el grupo de 2 a menos de 5 años.

Eficacia en niños de 5 a 11 años

Desde hace más de un año se administra a lo largo del mundo vacuna ARNm en este rango de edad, con dosis de 10 μ g para la vacuna de Pfizer-BioNTech separadas por un intervalo de 21 días. El ensayo clínico randomizado con placebo doble ciego fase 2/3 (NCT04816643) de la vacuna Pfizer-BioNTech BNT162b2 mostró eficacia para evitar la enfermedad en el grupo sin evidencia de infección previa de 90.7% (IC 95%: 67.7-98.3) y para el grupo con y sin evidencia de infección previa de 90.7% (IC 95%: 67.4-98.3).

Un estudio realizado en Israel, cuando la variante predominante ya era Ómicron, analizó 94,728 niños vacunados desde noviembre 2021 hasta enero de 2022 y comparándolos con un grupo control, mostró efectividad para prevenir infección documentada luego de la 2da dosis de un 51% (IC 95%: 39-61), y de un 48% (IC 95%: 29-63) para prevenir enfermedad sintomática.

Otro estudio realizado en Singapur en contexto de circulación de la variante de SARS-CoV-2 Ómicron y analizando niños entre 5 y 11 años, mostró efectividad vacunal para prevenir infección de 62-70%, y de 75,7-85% para prevenir hospitalizaciones.

Estudios de EE. UU. analizando efectividad de la vacuna Pfizer-BioNTech BNT162b2 en niños de 5 a 11 años describen datos de efectividad para prevenir hospitalización de 68% (IC 95%: 48-81) y para prevenir Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C) asociado a COVID-19 de 78% (IC 95% 48-90). Este último estudio incluyó el análisis de efectividad para todas las variantes en dichos grupos de edad. (69-78)

Estos estudios también muestran que, con el tiempo, como se observa en adultos y adolescentes, en momento de predominancia de Ómicron, y especialmente para la enfermedad leve/sintomática, hay una disminución en la protección, más visible después de 150 días de la segunda dosis. Una dosis de refuerzo, a su vez, recupera esta protección, proporcionando una efectividad superior al 50%.

VACUNA DE MODERNA

Eficacia

La vacunación contra la COVID-19 nace como una respuesta ante la importante morbi-mortalidad de la enfermedad. El comportamiento de la enfermedad en la población pediátrica no es del todo predecible. Con la circulación de la variante Ómicron, hubo un aumento importante en los ingresos entre los pacientes pediátricos. Uno de cada cuatro niños hospitalizados ha requerido estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, principalmente en menores de 1 año. Entre los años 2020 y 2022, se ha documentado más de 1,000 muertes en los EE. UU., incluyendo en niños sanos que no escapan del riesgo de desarrollar enfermedad severa o secuelas a largo

plazo. Se ha documentado que las muertes por COVID-19 son mayores que para otras enfermedades prevenibles por vacunas. La COVID-19 ha continuado evolucionando mientras nuevas variantes emergen y las coberturas de refuerzos se mantienen bajas en la población en general.

El esquema primario con la vacuna Moderna (mRNA-1273) consiste en la administración de 2 dosis separadas por un mes, considerándose una protección adecuada 6 semanas posterior a la primera dosis. En el esquema primario en niños inmunocomprometidos se administra una tercera dosis un mes después de la segunda. (79, 80) Con la aparición de la variante Ómicron, se reportó una disminución de la efectividad de las vacunas monovalentes, por lo cual se ha estudiado la necesidad de aplicar refuerzos con vacunas bivalentes que mejoraran la protección contra las nuevas variantes de interés. (63)

Las dosis administradas de la vacuna monovalente de Moderna son de 25 µg en niños de 6 meses a 5 años, 50 µg de 6 a 11 años, y 100 µg en adolescentes de 12 a 17 años. Los estudios han demostrado que la inmunogenicidad en niños es adecuada en todas las edades, sin ser esta inferior a la respuesta en adultos. La vacuna ARNm-1273 ha demostrado ser bien tolerada en todas las edades, con mayoría de las reacciones son leves a moderadas, y con resolución en pocos días. (79-81) Esta vacuna tiene una eficacia entre 80-100% contra la variante Delta, y de 37-52% contra la variante Ómicron. (79-84)

En los ensayos clínicos de vacuna monovalente comparado con placebo; se aleatorizaron 3040 niños de 2 a 5 años, y 1762 niños de 6 a 23 para recibir dosis de 25 µg; se encontró que las concentraciones geométricas medias de anticuerpos neutralizantes fueron 1410 (IC 95%, 1272 a 1563) en niños de 2 a 5 años, y 1781 (IC 95%, 1616 a 1962) entre niños de 6 a 23 meses. La eficacia estimada de la vacuna monovalente en niños de 6 a 23 meses para prevenir COVID-19 durante la circulación de la variante Ómicron (B.1.1.529) se reportó en 50.6% (IC 95% 21.4 a 68.6) y 36.8% en niños de 2 a 5 años (IC 95% 12.5 a 54.0). Es importante destacar que esta eficacia empieza tan pronto como seis semanas después de la primera dosis (80), según datos del estudio clínico. Aún más, en una reciente actualización realizada por el CDC sobre efectividad en la población pediátrica de EE.UU. la vacuna de Moderna ha mostrado ser efectiva (datos de mundo real) incluso empezando dos semanas después de la primera dosis en la prevención de la enfermedad sintomática. (85)

A partir del 2022 se ha estudiado vacunas bivalentes que brindan cobertura contra variantes de cuidado o interés, incluyendo subvariantes de Ómicron como BA.1, BA.4/5, BA.2.75, BQ.1.1. Se ha observado que la respuesta de anticuerpos neutralizantes a cepas ancestrales y variantes aumentan luego de un refuerzo administrado con vacuna bivalente. Se ha observado además que los títulos disminuyen más lentamente después de la administración de una vacuna bivalente de ARNm-1273.211 (un candidato vacunal bivalente previo conteniendo la secuencia original y la secuencia de la variante Beta) al compararla con la vacuna monovalente.

Las vacunas bivalentes de Moderna han recibido autorización por la FDA para su uso como refuerzo en niños desde los 6 meses hasta los 17 años, y en adultos a partir de los 18 años; esto en base a los resultados de estudios de fase 2-3 en adultos analizando la inmunogenicidad contra variantes de ómicron tras la administración de un segundo refuerzo (cuarta dosis) de vacuna bivalente comparada con la vacuna monovalente.

En los resultados de la vacuna bivalente mRNA-1273.214 (cepa ancestral y ómicron BA.1), se reportó una respuesta de anticuerpos neutralizantes contra BA.1 superiores a los generados por la vacuna monovalente mRNA-1273. Los títulos geométricos medios de anticuerpos neutralizantes en pacientes sin evidencia de infección previa fueron 2372.4 (IC 95%, 2070.6 a 2718.2) comparado con 1473 (IC 95% 1270.8 a 1708.4) en vacuna monovalente. (86)

En los resultados disponibles en línea (87) y presentados a la FDA la vacuna bivalente mRNA-1273.222 (ancestral y ómicron BA.4/BA.5) demostró ser capaz de generar títulos de anticuerpos neutralizantes significativamente mayores contra ómicron BA.4/BA.5 en comparación con la vacuna monovalente en sujetos con o sin infección previa. Además, ambas vacunas (1273.214 o 1273.222) se consideran seguras, presentando un perfil de reactogenicidad y eventos adversos similar o menor a las segundas dosis o refuerzos con vacuna monovalente.

Debido a estos resultados la vacuna bivalente de Moderna está autorizada como refuerzo en niños dos meses después de: completarse la inmunización primaria con vacuna monovalente Moderna, en niños de 6 meses a 5 años; completar la inmunización primaria con cualquier vacuna COVID-19, a partir de los 6 años; recibir un refuerzo con cualquier vacuna monovalente autorizada, en niños a partir de los 6 años. (88)

VACUNACIÓN DE LA EMBARAZA Y SU IMPACTO EN LA REDUCCIÓN DE LA INCIDENCIA EN LACTANTES MEJORES DE 6 MESES

La vacunación durante el embarazo se asoció con una reducción riesgo de que un bebé reciba una prueba de PCR positiva para SARS-CoV-2 durante los primeros 4 meses de vida.

No es inesperado que la vacunación materna contra la COVID-19 durante el embarazo podría reducir el riesgo infantil de la enfermedad, ya que se han documentado beneficios protectores similares contra la infección infantil para la vacunación contra la tos ferina y la influenza durante el embarazo en ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales. (2, 3)

Debido a que el sistema inmunológico del recién nacido es ingenuo, con limitada respuesta de anticuerpos durante los primeros meses de vida, una protección importante contra la infección proviene de la madre anticuerpos transferidos. (2, 3) Los bebés corren un mayor riesgo de COVID-19 en comparación con niños mayores. Ninguna vacuna contra la COVID-19 está autorizada para su uso en niños menores de 6 meses, por lo que el único beneficio adicional de la vacunación materna durante el embarazo podría ser la protección de los bebés contra infección por SARS-CoV-2 durante los primeros meses de vida. (4)

Un estudio publicado en el JAMA Internal Medicine (89) observó un menor riesgo de infección entre los niños nacidos a las mujeres que recibieron su tercera dosis durante el embarazo en comparación con la segunda, lo que sugiere un mayor nivel de protección después de la dosis de refuerzo. Esto se alinea con los estudios que muestran una disminución del efecto de la vacuna después de la segunda dosis, a menos que un se recibe refuerzo. (10) Bebés nacidos de mujeres con una sola dosis de vacuna de ARNm recibida durante el embarazo también tuvo un menor riesgo de una prueba SARS-CoV-2 positiva que los nacidos de mujeres no vacunadas, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Por lo tanto, la evidencia sugiere que los bebés se benefician de la protección pasiva contra la infección por SARS-CoV-2 después de la COVID-19 materna vacunación durante el embarazo.

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS ARNm contra la COVID-19

Las vacunas contra la COVID-19 en base a la plataforma de ARNm son seguras en todos los grupos de edad, pero en pediatría y adolescentes, presentan un perfil de seguridad aún mayor. En los estudios de fase 3 se documentó para ambas vacunas que los eventos fueron generalmente de leves a moderados y con resolución en 1 a 2 días.

Con relación a los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) notificados por la BNT162b2 (Pfizer) en los diferentes grupos de edad, en el grupo de 5 a 11 años no se registraron eventos adversos serios, no hubo notificación de muertes ni tampoco casos de pericarditis o miocarditis, parálisis de Bell, apendicitis o cuadros de anafilaxia reportados. En el grupo de 12 a 15 años los ESAVI notificados fueron generalmente leves a moderados y no se registraron casos de miocarditis o mortalidad. Hubo presencia de fiebre en su mayoría mayor a 38°C, fatiga y cefalea.

En relación con la vacuna mRNA-1273 (Moderna) los eventos adversos sistémicos fueron catalogados de grado 1 o 2 en la población adolescente, con una duración media de 2 a 3 días, sin eventos graves en los primeros 28 días (muertes, pericarditis o miocarditis). En el grupo pediátrico de 6 meses a 5 años y con relación a los ESAVI graves o moderados, las incidencias fueron similares a los del grupo placebo, con fiebre entre 38-39°C en los primeros dos días de la vacunación con una duración aproximada de un día, muy semejante a lo que hallamos en otras vacunas pediátricas. Hubo un evento grave de fiebre y convulsiones debido a otra causa en los primeros 28 días que se resolvió adecuadamente y el paciente recibió su segunda dosis sin complicaciones.

La incidencia de eventos locales y sistémicos con la vacuna bivalente de Moderna en población pediátrica, BA.4/BA.5-containing mRNA-1273.222 fue similar o menor que la vacuna previa mRNA con 1,273 dosis administradas. Luego de los estudios de fase 3 es fundamental implementar una vigilancia de ESAVI, ya que muchos de los eventos adversos, poco frecuentes, no aparecen en estudios de fase 3 y si lo hacen al ser administradas millones de dosis.

El VAERS es un sistema de vigilancia epidemiológica pasiva intensificada que acepta informes y reportes de todos los actores, independientemente de la plausibilidad de que la vacuna esté causando el evento o la gravedad clínica del evento. La fortaleza clave es que detecta rápidamente posibles problemas de seguridad, e incluso puede detectar efectos adversos raros. Como limitaciones podemos mencionar que no puede determinar causa y efecto al ser un sistema de vigilancia pasiva, es de calidad inconsistente y la integridad de la información puede presentar informes sesgados.

Los eventos adversos más comunes informados a VAERS en el grupo de edad mencionado, estaban relacionados con errores de administración. En relación con la vacuna BNT162b2 (Pfizer) este grupo de edad es el primero en recibir una dosis menor de ARNm (10 µg) que la recomendada para personas ≥12 años (30 µg), y los errores de administración no son inesperados.

Hasta la fecha, la miocarditis entre niños de 5 a 11 años parece ser un evento raro. Se ha recibido 11 informes en VAERS verificados después de la administración de aproximadamente ocho millones de dosis de vacunas y, en un sistema activo de vigilancia de seguridad de vacunas,

no se observaron informes de miocarditis confirmados durante los días 1 a 21 o 1 a 42 después de 333,000 dosis de vacuna administradas a niños de la misma edad. Los casos de miocarditis parecen consistentes con otros informes de miocarditis después de la vacunación con ARNm contra la COVID-19 con respecto al tiempo de aparición de los síntomas y un curso clínico leve.

El V-SAFE informa que se notificó ESAVI con mayor frecuencia el día después de la vacunación para ambas dosis de vacuna ARNm. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia fueron dolor en el lugar de inyección, fatiga y cefalea. La fiebre se notificó con más frecuencia después de la dosis 2 (4,001; 13.4 %) que de la dosis 1 (3,350; 7.9%).

En América Latina se han implementado sistemas de Vigilancia epidemiológico de ESAVI que son notificados por los ministerios de Salud y las Comisiones Nacionales de Seguridad. Los resultados son similares a lo expuesto por el VAERS resaltando la seguridad de estas vacunas de ARN mensajero. (**Tabla 3**). (61, 73, 74, 83, 90-92)

En referencia a las Seguridad de la vacuna BNT162b2 en niños las vacunas originales en niños de 6 meses a 5 años tienen un buen perfil de seguridad, y los datos del mundo real en los Estados Unidos muestran que el 98% de los eventos adversos después de esta vacuna son eventos no graves. Además, no se han notificado casos de miocarditis en este grupo de edad.

La vacuna bivalente también ha demostrado ser segura en la vida real, tanto en adultos, con perfil muy similar a de la vacuna original, como en niños de 5 a 11 años. En este último grupo, el 99,8% informó eventos adversos no graves, sin casos de miocarditis relatados. (93, 94)

Tabla 3. Reporte de ESAVI según vacuna contra la COVID-19

	PFIZER-BIONTECH	MODERNA
Locales	Muy frecuente ($\geq 1/10$): dolor, edema y/o hinchazón en el sitio de la inyección. Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): eritema en el sitio de inyección. Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): prurito en el sitio de la inyección, dolor en el brazo.	Muy frecuente ($\geq 1/10$): edema y/o hinchazón en el sitio de la inyección, sensibilidad axilar homolateral.
Sistémicas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$): cefalea, diarrea, fatiga, fiebre transitoria, escalofríos, mialgias, artralgias. Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): náuseas, vómitos. Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): insomnio, letargia, astenia, malestar general, linfadenopatía, reacciones de hipersensibilidad, disminución del apetito, hiperhidrosis, sudoración nocturna. Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): parálisis facial aguda periférica. Muy raros ($< 1/10.000$): miocarditis y pericarditis. Frecuencia no conocida: anafilaxia, eritema multiforme.	Muy frecuente ($\geq 1/10$): cefalea, náuseas, vómitos, mialgias, artralgias, fatiga, fiebre transitoria, escalofríos.

Eventos adversos más frecuentes notificados en pediatría y adolescentes

IMPACTO SOCIAL DE LA INFECCIÓN E IMPACTO DE LA VACUNACIÓN EN LOS NIÑOS

La infección por SARS-CoV-2 en lactantes, preescolares, escolares y adolescentes ha tenido un impacto social de gran magnitud sobre la infancia, posiblemente superando significativamente el impacto directo de la infección del virus y la COVID-19 en este rango etario. Estos efectos colaterales han impactado principalmente en la educación y el proceso de aprendizaje de niños, niñas y adolescentes (NNA), en su salud mental, física y cognitiva.

De acuerdo a un reciente informe del Banco Mundial y UNICEF, en colaboración con la UNESCO, (95) se estima que cuatro de cada cinco estudiantes de sexto grado en Latinoamérica y el Caribe (LAC) van a carecer de competencia en comprensión lectora básica, representando un aumento sustancial de esta condición en comparación a la situación previa a la pandemia. La región de LAC fue la que tuvo una mayor cantidad de tiempo con cierre de actividad escolar presencial, en comparación con los otros continentes del planeta. En promedio, los estudiantes de la región tuvieron una pérdida de aprendizaje estimada en 1.5 años, lo que puede haber retrasado los resultados del aprendizaje en más de una década, en especial en NNA de mayor vulnerabilidad social. Frente a esta catastrófica situación, la UNESCO ha recomendado priorizar la recuperación de la educación en la agenda pública, reintegrar a todos los niños que abandonaron la escuela y asegurar su permanencia, recuperar los aprendizajes perdidos, asegurar el bienestar socioemocional de los niños y apoyar y capacitar a los profesores.

En relación con la salud mental, la pandemia de la COVID-19 produjo aumentos significativos en la derivación de NNA a servicios de salud mental, con listas de espera que aumentaron el tiempo promedio de atención en varios meses. (96) En un reciente metaanálisis, la prevalencia de síntomas depresivos, síntomas de ansiedad y trastornos del sueño fue de un 31%, 31% y 42% respectivamente. La edad, los niveles de educación, el género, las regiones geográficas y el uso de dispositivos electrónicos se correlacionaron con la prevalencia de síntomas de salud mental, los que mostraron una tendencia a aumentar con el tiempo, aunque mostrando signos de recuperación y estabilización en el último periodo. (97) Estos resultados hacen necesario intensificar el monitoreo y las intervenciones en salud mental en NNA.

Respecto al sobrepeso y la obesidad, un estudio reciente realizado en Suecia ha descrito un aumento significativo en el índice de masa corporal de preescolares entre 3 y 4 años, en especial en áreas de bajo nivel socioeconómico. (98) En Perú, durante la pandemia se observó un aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil, siendo los factores demográficos y socioeconómicos los que más aumentaron en tasas de prevalencia. (99)

La vacunación contra el COVID-19 en NNA, idealmente desde edades tempranas (6 meses de edad en adelante) puede contribuir no sólo a disminuir el riesgo de infección e infección severa por SARS-CoV-2, sino que resulta relevante en atenuar el importante impacto social que ha producido la pandemia en la infancia.

INFECCIÓN PREVIA CON VACUNA, VACUNA E INFECCIÓN POSTERIOR, INMUNOLOGÍA Y RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN

Los beneficios directos e indirectos de la vacunación universal han hecho que muchos países optaran por la vacunación pediátrica a partir de los 6 meses de edad, con 2 dosis de vacunas de ARNm; BNT162b2 (Pfizer/Nueva York/EE.UU.-BioNTech/Mainz/Alemania) y mRNA-1273 (Moderna/Massachusetts/EE.UU.), entre otras. (100, 101)

En junio de 2022, la FDA revisó la autorización de uso de emergencia para BNT162b2 (102) como una serie de 3 dosis (3 µg) para incluir a niños de 6 meses a 4 años, con las primeras 2 dosis administradas con 21 días de diferencia y la tercera dosis administrada al menos 60 días después de la dosis 2. Esta vacuna ya estaba aprobada para personas mayores de 5 años. La FDA también aprobó mRNA-1273 para niños de 6 meses a 17 años. La dosis es de 100 µg para mayores de 12 años, 50 µg para edades de 6 a 11 años y 25 µg para edades de 6 meses a 5 años. La Agencia Europea de Medicamentos autorizó BNT162b2 para niños de 5 a 11 años (10 µg) y mRNA-1273 para niños de 6 a 11 años (50 µg). Ambas vacunas también están aprobadas para niños de 12 años o más (30 µg de BNT162b2 y 100 µg de mRNA-1273).

Respecto a los esquemas de vacunación sugeridos, hay pruebas suficientes de que las dosis adicionales estimulan la memoria celular y humoral. La evidencia de la vida real confirmó que las vacunas de ARNm protegen a las poblaciones pediátricas de la COVID-19 grave y posiblemente del MIS-C, pero no lograron prevenir la infección debido a la rápida disminución de la inmunidad humoral contra las nuevas variantes.

La aparición de variantes más transmisibles, incluidas las recientes BF.7 y BQ.1.1, presenta un desafío para la contención de la pandemia con vacunas. Necesitamos dilucidar los potenciales beneficios de los refuerzos para emitir recomendaciones universales y si las nuevas vacunas se deberán utilizar sólo para proteger a los niños en riesgo, similar a como utilizamos las vacunas contra influenza. El monitoreo continuo de la gravedad de la enfermedad ante las nuevas variantes y su impacto en los niños será esencial para tomar las decisiones más acertadas.

A continuación, se presentan los esquemas de vacunación recomendados para niños mayores de 6 meses de edad tanto para la vacuna Pfizer-BioNTech y Moderna (**Figura 2 y 3**). (103-105)

Figura 2. Recomendación de esquema de vacunación para niños entre 6 meses y 17 años para Vacuna Pfizer-BioNTech en niños sanos.

EDAD	DOSIS	INTERVALO ENTRE DOSIS
6 meses a 4 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	3 – 8 semanas (de la dosis 1)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
	3	8 semanas (de la dosis 2)

5 a 11 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	3 – 8 semanas (de la dosis 1)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
12 a 17 años	3	8 semanas (de la dosis 2)
	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	3 – 8 semanas (de la dosis 1)
12 a 17 años	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
	3	8 semanas (de la dosis 2)

Figura 3. Recomendación de esquema de vacunación para niños entre 6 meses y 17 años para Vacuna Moderna en niños sanos.

EDAD	DOSIS	INTERVALO ENTRE DOSIS
6 meses a 5 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	4 – 8 semanas (de la dosis 1)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
6 a 11 años	3	8 semanas (de la dosis 2)
	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	4 – 8 semanas (de la dosis 1)
12 a 17 años	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
	3	8 semanas (de la dosis 2)
	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
12 a 17 años	2	4 – 8 semanas (de la dosis 1)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
	3	8 semanas (de la dosis 2)

VACUNACIÓN SIMULTÁNEA, PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES. RECOMENDACIONES DE ESQUEMAS DE VACUNACIÓN EN INMUNOCOMPROMETIDOS

No existen estudios directamente desarrollados para la recomendación de la vacuna de forma simultánea con otras vacunas. Sin embargo, la evidencia generada se da en función de datos post comercialización y los sistemas de vigilancia de vacunas ARNm. La amplia experiencia con vacunas distintas a la COVID-19 demuestra que la inmunogenicidad y los eventos adversos son generalmente similares cuando las vacunas se administran simultáneamente o solas. La vacuna de Influenza y la vacuna monovalente o bivalente contra la COVID-19 se puede administrar simultáneamente. Si es necesario aplicar vacuna antineumocócica u otra vacuna, se pueden administrar en el mismo acto vacunal. Si no es posible administrarlas al mismo día, no es necesario guardar un intervalo mínimo.

Las personas que recibieron previamente vacunas de ARNm pueden recibir la vacuna contra el ortopoxvirus (JYNNEOS o ACAM2000) sin un intervalo mínimo entre las vacunas. Las que recibieron la vacuna contra el ortopoxvirus (JYNNEOS o ACAM2000), en particular los varones adolescentes o adultos jóvenes, se recomienda esperar 4 semanas antes de recibir una vacuna de ARNm, debido a que se encuentra en estudio el riesgo probable de miocarditis y pericarditis después de recibir la vacuna ACAM2000.

Las personas inmunocomprometidas, incluyendo los que reciben tratamiento inmunosupresor, pueden tener una respuesta inmune disminuida por lo que en estos grupos se debe aplicar una tercera o cuarta dosis dependiendo de la edad incluso en aquellos que han padecido la enfermedad, y se recomienda un refuerzo de vacuna bivalente en aquellos mayores de 5 años con patologías crónicas o institucionalizados.

A continuación, se presentan los esquemas de vacunación recomendados para niños inmunosupresos mayores de 6 meses de edad tanto para la vacuna Pfizer-BioNTech y Moderna (**Figura 4 y 5**). (104, 106-118)

Figura 4. Recomendación de esquema de vacunación en Inmunosupresos para niños entre 6 meses y 17 años para Vacuna Pfizer-BioNTech en niños sanos.

EDAD	DOSIS	INTERVALO ENTRE DOSIS
6 meses a 4 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	3 semanas (de la dosis 1)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
	3	8 semanas (de la dosis 2)

5 a 11 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	3 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
12 a 17 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	3 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
12 a 17 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	3 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
12 a 17 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	3 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
12 a 17 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	3 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
12 a 17 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	3 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
12 a 17 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	3 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
12 a 17 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	3 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
12 a 17 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	3 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	

Figura 5. Recomendación de esquema de vacunación en Inmunosupresos para niños entre 6 meses y 17 años para Vacuna Moderna en niños sanos.

EDAD	DOSIS	INTERVALO ENTRE DOSIS
6 meses a 5 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	4 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
6 a 11 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	4 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
6 a 11 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	4 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
12 a 17 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	4 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
12 a 17 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	4 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
12 a 17 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	4 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	
12 a 17 años	Serie Primaria: VACUNA MONOVALENTE	
	1	-
	2	4 semanas (de la dosis 1)
	3	4 semanas (de la dosis 2)
	Refuerzo: VACUNA BIVALENTE	

EXPERIENCIA DE VACUNACIÓN POSITIVA EN NIÑOS

El concepto de vacunación positiva estuvo siempre dirigido y basado en técnicas que generan reducción del dolor y la ansiedad en niños de todas las edades y en este último punto incluyen a los padres. Todas estas estrategias deben ser utilizadas antes y durante el acto de vacunación y cobran mayor importancia en la era de reticencia a la vacunación y específicamente en la vacunación para SARS-CoV-2 en niños. Estas técnicas o estrategias se basan en 6 consejos.

1. **Preparar al niño**, debido a que ellos son muy conscientes de las emociones de sus padres es importante mantener la calma de sus cuidadores cuando se hable de las vacunas con ellos y dependerá de su edad, por ejemplo los niños en edad escolar deben beneficiarse de un tiempo de preparación más largo en el centro de vacunación, siempre manteniendo la calma y comunicándose con él con voz normal, suave, debido a que ellos perciben al tono de voz como sinónimo de emociones. Explicando y preguntándoles si tiene ideas sobre cómo manejar el dolor. Se deben usar palabras o frase positivas como, necesitamos la vacuna para mantenernos sanos.

Se recomienda no usar palabras que centren la atención del niño en la aguja, ni dar seguridades falsas, como “No dolerá”, ni pedir disculpas, por ejemplo, “lamento mucho que tengas que pasar por esto”. Disculparse antes de la inmunización puede hacerles pensar que la inyección será peor de lo que es. También enmarca la inmunización como algo malo que ha sucedido, en lugar de algo que los protege.

Si el niño es sensible al lenguaje de sus padres y al tono de voz, al hablarles de manera positiva sobre las vacunas, es más probable que el niño también se sienta positivo al respecto.

2. **Técnica de Respiración profunda** basada en que el niño respire profundo inmediatamente antes de la vacunación y repita ciclos contando hasta 5. La respiración profunda hace que el niño se relaje y mejore su respuesta al estrés, además de actuar como técnica de distracción.

3. **Distracción**. Centrar la atención en una acción (leer un libro , escuchar música , ver un video incluyendo en los teléfonos celulares o tabletas digitales) en una estrategia de distracción inmediatamente antes y durante la inyección. Diversa evidencias muestran que la parte del cerebro que procesa el dolor está menos activa cuando los niños se distraen durante la administración de inyectables.

4: **Adormecer la piel**. Los productos anestésicos locales (aplicándose con 60 minutos de anticipación) y las técnicas de enfriamiento de la piel en forma inmediata a la administración de la vacuna reducen la sensación de dolor al bloquear los receptores del dolor en la piel.

5. **Reconocer el esfuerzo** a través de actitudes y frases positivas esto ayuda a los niños a sentirse bien con las habilidades que aprendieron de la experiencia, habilidades que les ayudarán en situaciones futuras difíciles como próximas.

6. **Conocimiento que deben tener los padres sobre las vacunas de COVID 19 en niños**. Uno de los puntos más relevante para una vacunación positiva (que incluya la aceptación a la vacunación) en niños con las vacunas de COVID 19 sobre todo en el grupo de niños entre 6 meses y 5 años es el conocimiento basados en evidencia y en datos claros sobre impacto de la enferme-

dad y sus complicación y en relación a las eficacias y seguridad de las vacunas de plataforma ARNm. Según el CDC la información debe basarse en 6 puntos sobre la vacunas COVID 19 y la vacunación en niños. 1. la vacunación es segura en niños, 2. protege de enfermedad severa incluyendo la hospitalización, 3. Los efectos adversos son leves a moderados , temporarios y similares a la demás vacunas pediátricas, 4. Los niños reciben menos dosis de vacunas COVID-19 ARNm que los adolescentes y adultos, 5. Los niños que ya han tenido la COVID-19 aún deben vacunarse ya que adicionan protección y 6. Los niños pueden recibir otras vacunas pediátricas el mismo día. Figura 6

Figura 6. Esquema de recomendaciones para lograr una vacunación positiva en niños.



CONCLUSIONES

Si bien los niños de cualquier edad se contagian fácilmente con el SARS-CoV-2 y pueden transmitir el virus eficientemente en su entorno familiar, social o escolar, la probabilidad de sufrir COVID-19 sintomático, especialmente en su forma grave, es notoriamente más baja que en adultos. Las cifras de hospitalización por la enfermedad, empero, no son para nada despreciables y tienden a ser superiores que las causadas por otras infecciones inmunoprevenibles típicas de la infancia (influenza, tosferina, hepatitis A, rotavirus, varicela, entre otros). Los niños, además, pueden verse afectados impredeciblemente, por el síndrome inflamatorio multisistémico, un padecimiento severo asociado a internación en unidades de cuidados intensivos y con tasas de letalidad entre 1-8%, según las condiciones sanitarias y sociales presentes en cada país. Aun cuando no contamos con datos fiables de ocurrencia, al menos 5-10% de los pacientes pediátricos puede experimentar el denominado COVID prolongado, un espectro de manifestaciones multiorgánicas, generado por diversas causas, que persiste por varios meses después de la infección inicial. Por último, la transmisión del virus de hijos a padres o abuelos, incompletamente vacunados, contribuye a la lacerante y creciente orfandad observada en todo el mundo.

Las vacunas contra la COVID-19 basadas en la plataforma tecnológica de ARNm, han demostrado ser las más eficientes para evitar la infección del SARS-CoV-2, al menos a corto plazo, y la enfermedad relevante, a más largo plazo. Tienen la ventaja, además, de poder ser elaboradas con mayor prontitud y ajustadas a las variantes virales que vayan surgiendo en el tiempo. Las empresas Pfizer (apoyada por BioNTech) y Moderna (apoyada por NIH) han contribuido en la generación y distribución de sus vacunas de ARNm, adaptándolas a todos los grupos etarios y, recientemente, confeccionando fórmulas bivalentes que brindan protección adicional contra los múltiples sublinajes de la variante Ómicron. Ambos productos biológicos pueden administrarse a partir de los 6 meses de edad. A la fecha, aparte de los eventos adversos transitorios habitualmente detectados con cualquier otra vacuna, el perfil de seguridad de estas vacunas es tranquilizador, particularmente en la población infantil. La asociación con miocarditis/pericarditis es, sin duda, la adversidad de mayor interés para los pediatras, observada predominantemente en adolescentes y adultos jóvenes del sexo masculino, con tasas de 1 en 6,000 a 1 en 20,000, según diversas series publicadas. Su ocurrencia en niños menores de 12 años es extremadamente rara. Evidencia sugiere que el espaciamiento de los intervalos entre las dosis subsecuentes reduce aún más la probabilidad. Pese a las reacciones secundarias post-inmunización, los beneficios superan ampliamente a los riesgos.

El impacto favorable de la vacunación contra el SARS-CoV-2 ha sido contundentemente confirmado tanto en adultos como en niños a nivel global. Aunque las personas vacunadas se puedan infectar, el cuadro clínico tiende a ser más leve, con menor posibilidad de manifestaciones prolongadas y con desarrollo de una inmunidad híbrida potencialmente más robusta y duradera. Es aún pronto para saber la necesidad y periodicidad de refuerzos de vacunación en el futuro, un escenario que podría ser similar a lo que tradicionalmente recomendamos contra la influenza. De particular importancia es promover la vacunación de los niños inmunosuprimidos y de los que tienen otras condiciones relevantes de riesgo (obesidad, desnutrición o morbilidades crónicas). Igualmente, no debemos perder las oportunidades de vacunación simultánea contra otras infecciones comunes de la infancia, cuyas coberturas se han visto disminuidas a lo largo de la pandemia. En esta era de tecnología comunicacional, urge aprovechar la globalización de la información para educar positivamente a la población sobre las bondades de las vacunas y para combatir los bulos o engaños que atemorizan injustificadamente a la gente. Los pediatras tenemos por delante el compromiso ineludible de hacer que nuestros niños se desarrollen en un ambiente microbiano mucho más seguro que el vivido hasta ahora por sus antecesores.

Luego de que SAGE actualizara la hoja de ruta sobre los usos de las vacunas contra la COVID-19 en el contexto de Omicron y la inmunidad sustancial de la población, el 28 de marzo de 2023 la OMS comunicó que los niños y adolescentes sanos entre 6 meses a 17 años integran el grupo de prioridad baja de vacunación (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Roadmap>).

SLIPE destaca que los niños han sido un grupo no considerado a la hora de conocer el verdadero impacto del virus SARS-CoV-2 en la pandemia. Además de todo lo antes descrito en este documento en relación a la incidencia y morbimortalidad de la infección en los niños, la probabilidad de desarrollar MIS-C y COVID prolongado y el impacto socio-emocional de la infección, es clave remarcar que este grupo poblacional abarca a los niños y adolescentes sin infección previa, a aquellos con infección previa por variantes no Omicron y a los no vacunados.

Contar con vacunas eficaces transforman al COVID en una enfermedad inmunoprevenible; la vacunación debe ser recomendada para este grupo etario.

RECOMENDACIONES

En relación a la vacunación para COVID-19 en pediatría, la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) recomienda:

- Vacunar a los niños a partir de los 6 meses de vida con vacunas de plataforma ARNm con dosificación pediátrica y formulación bivalente.
- Impulsar estrategias de implementación de programas y control de coberturas ajustados a niños menores de 18 años.
- Impulsar un plan estratégico de comunicación y educación para los trabajadores de la salud, basado en las evidencias.
- Promover la educación comunitaria con el fin de ampliar los conocimientos sobre la enfermedad y sus riesgos, y fortalecer la confianza en las vacunas.
- Generar planes de acción para lograr confianza en las vacunas con el fin de generar mejores tasas de aceptabilidad y aumentar las coberturas.
- Continuar integrando equipos de investigación multidisciplinarios en los países de la región para aportar evidencias sobre el comportamiento del SARS-CoV-2 y el impacto de la vacunación en América Latina.

REFERENCIAS

1. DeZure C. COVID-19 Vaccines in Children. *Pediatr Ann.* 2023;52(1):e4-e7.
2. Pierce CA, Herold KC, Herold BC, Chou J, Randolph A, Kane B, et al. COVID-19 and children. *Science.* 2022;377(6611):1144-9.
3. Cox D. What do we know about covid-19 and children? *BMJ.* 2023;380:21.
4. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1074-80.
5. Mathieu E RH, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Hasell J, Macdonald B, Dattani S, Beltekian D, Ortiz-Ospina E, Roser M Coronavirus Pandemic (COVID-19) <https://ourworldindata.org/coronavirus2020>
6. Geo-Hub COVID-19 - Information System for the Region of the Americas Disponible en: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com>: Panamerican Health Organization. PAHO; 2022
7. Rodriguez-Morales AJ, Leon-Figueroa DA, Romani L, McHugh TD, Leblebicioglu H. Vaccination of children against COVID-19: the experience in Latin America. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2022;21(1):14.
8. Team CC-R. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(14):422-6.
9. Lopez-Medina E, Camacho-Moreno G, Brizuela ME, Davalos DM, Torres JP, Ulloa-Gutierrez R, et al. Factors Associated With Hospitalization or Intensive Care Admission in Children With COVID-19 in Latin America. *Front Pediatr.* 2022;10:868297.
10. Hincapie D, Lopez Boo, Florencia, Rubio-Codina, Marta. El alto costo del COVID-19 para los niños: Estrategias para mitigar su impacto en América Latina y el Caribe. Banco Interamericano de Desarrollo. 2020;Documento para discusión No. IDB-DP-00782.
11. COVID-19 México: Tablero general CONACYT Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx> Dirección general de Epidemiología. Gobierno de Mexico; 2023
12. COVID-19 en Colombia Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-casos.aspx> Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud y Protección Social Colombia; 2022
13. Coronavirus: COVID-19 en Paraguay Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/reporte-covid19.html>: Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social. Gobierno de Paraguay; 2022
14. Plan de Acción Coronavirus Disponible en: <https://www.gob.cl/coronavirus/cifrasoficiales/#datos>: Gobierno de Chile; 2022
15. Ministerio de Saúde Brasil Disponible en: <https://www.iff.fiocruz.br/index.php?view=article&layout=edit&id=90>: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz); 2021
16. Plataforma Nacional de datos abiertos COVID-19 Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC Perú) del Ministerio de Salud (MINSa); 2022
17. Vigilancia Epidemiologica del nuevo Coronavirus: Vigilancia, diagnóstico y manejo institucional de casos en pediatría Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/casos-pediatria>: Ministerio de Salud Argentina; 2021
18. Coronavirus COVID-19 Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/coronavirus-covid19-ecuador>: Ministerio de Salud Pública (MSP) Ecuador; 2022
19. Observatorio Ciudadano de COVID-19 en Nicaragua Disponible en: <https://observatorioni.org>: Ministerio de salud de Nicaragua; 2021
20. COVID-19 Informe Epidemiológico Nacional Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/informe-epidemiologico-covid-19-actualizado-18-enero-2021>: Ministerio de Salud en Uruguay; 2021

21. Los impactos sociodemográficos de la pandemia de COVID-19 en América Latina y el Caribe Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/47922/1/S2200159_es.pdf: Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL); 2022
22. El impacto del COVID-19 en América Latina y el Caribe Disponible en: https://unsdg.un.org/sites/default/files/2020-07/ES_SG-Policy-brief-COVID-LAC.pdf: Naciones Unidas; 2020
23. López-Boo F GL, Rubio Codina M, Savedoff W. El COVID-19 en los niños menores de 18 años. División de Protección Social y Salud 2022(Nota técnica No. IDB-TN-2489).
24. Aragon-Nogales R, Zurita-Cruz J, Vazquez-Rosales G, Arias-Flores R, Gomez-Gonzalez C, Montano-Luna V, et al. Clinical presentation of pediatric patients with symptomatic SARS-CoV-2 infection during the first months of the COVID-19 pandemic in a single center in Mexico City. *Front Pediatr.* 2022;10:912784.
25. Antunez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Uribe AF, Arteaga-Menchaca E, Lavariega-Sarachaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(1):e1-e6.
26. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Scientific brief Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>: Organización Mundial de la Salud; 2020
27. Chauvin JP, Fowler, Annabelle, Herrera L., Nicolás. The Younger Age Profile of COVID-19 Deaths in Developing Countries. IDB Working Paper Series No 1154. 2020.
28. Heuveline P, Tzen M. Beyond deaths per capita: comparative COVID-19 mortality indicators. *BMJ Open.* 2021;11(3):e042934.
29. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>: Organización Mundial de la Salud; 2020
30. Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS) Disponible en: <https://www.cdc.gov/mis/index.html>: Centers of Disease Control and Prevention; 2023
31. Belay ED, Godfred Cato S, Rao AK, Abrams J, Wyatt Wilson W, Lim S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e741-e8.
32. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmers DC, Tapia LI, Mocerri P, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2021;39(22):3037-49.
33. Ruvinsky S, Voto C, Roel M, Fustinana A, Veliz N, Brizuela M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Related to COVID-19 in Children From Latin America and the Caribbean Region: A Systematic Review With a Meta-Analysis of Data From Regional Surveillance Systems. *Front Pediatr.* 2022;10:881765.
34. Acevedo L, Pineres-Olave BE, Nino-Serna LF, Vega LM, Gomez IJA, Chacon S, et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatr.* 2021;21(1):516.
35. Boletim Epidemiológico N° 145- Boletim COE Coronavírus Disponible en: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-145-boletim-coe-coronavirus/view>: Ministerio de Salud de Brasil; 2022
36. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med.* 2021;385(1):11-22.
37. Son MFB, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med.* 2021;385(1):23-34.
38. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(4):e1-e20.

39. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12-18 Years - United States, July-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(2):52-8.
40. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, Price AM, Orzel AO, et al. BNT162b2 mRNA Vaccination Against Coronavirus Disease 2019 is Associated With a Decreased Likelihood of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Aged 5-18 Years-United States, July 2021 - April 2022. *Clin Infect Dis.* 2023;76(3):e90-e100.
41. Buonsenso D, Perramon A, Catala M, Torres JP, Camacho-Moreno G, Rojas-Solano M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Western Countries? Decreasing Incidence as the Pandemic Progresses?: An Observational Multicenter International Cross-sectional Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(12):989-93.
42. Yousaf AR, Cortese MM, Taylor AW, Broder KR, Oster ME, Wong JM, et al. Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children aged 12-20 years in the USA who received a COVID-19 vaccine, December, 2020, through August, 2021: a surveillance investigation. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(5):303-12.
43. Jain E, Donowitz JR, Aarons E, Marshall BC, Miller MP. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children after SARS-CoV-2 Vaccination. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(5):990-3.
44. Mariani M, Caorsi R, Consolaro A, Brisca G, Sticchi C, Gattorno M, et al. Protection against MIS-C outweighs the risk of myocarditis after Covid-19 vaccination in children. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):142.
45. Hoste L, researchers M-C, Soriano-Arandes A, Buddingh EP, Whittaker E, Belot A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccination in Children with a History of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An International Survey. *J Pediatr.* 2022;248:114-8.
46. Harrison L Howe B, Justin Z Amarín, MD, Haya Hayek, MBBS, Rana Talj, MD, Andrew J Spieker, PhD, Sophie E Katz, MD MPH, Anna E Patrick, MD, PhD, David Parra, MD, Kailee Fernandez, BS, Joan E Eason. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 Vaccination in Children with a History of MIS-C. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9.
47. Minoia F, Lucioni F, Heshin-Bekenstein M, Vastert S, Kessel C, Uziel Y, et al. Approaches to SARS-CoV-2 and other vaccinations in children with a history of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): An international survey. *Front Pediatr.* 2022;10:1030083.
48. Stephenson T, Allin B, Nugawela MD, Rojas N, Dalrymple E, Pinto Pereira S, et al. Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Arch Dis Child.* 2022;107(7):674-80.
49. Morello R, Martino L, Buonsenso D. Diagnosis and management of post-COVID (Long COVID) in children: a moving target. *Curr Opin Pediatr.* 2023.
50. Neurological manifestations of long-COVID syndrome Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/corrigendum-2021.1-post-covid-19-clinical-case-definition-2021-10-06-corr-2021-10-06-en.pdf?sfvrsn=1ebb697c_5: Organización Mundial de la Salud; 2021
51. A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023 Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1>: Organización Mundial de la Salud; 2023
52. Malone LA, Morrow A, Chen Y, Curtis D, de Ferranti SD, Desai M, et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) in children and adolescents. *PM R.* 2022;14(10):1241-69.
53. Buonsenso D, Di Gennaro L, De Rose C, Morello R, D'Ilario F, Zampino G, et al. Long-term outcomes of pediatric infections: from traditional infectious diseases to long Covid. *Future Microbiol.* 2022;17:551-71.
54. Ledford H. Long-COVID treatments: why the world is still waiting. *Nature.* 2022;608(7922):258-60.
55. Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19).

56. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Pangilinan FC, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2022;53:101624.
57. Messiah SE, Hao T, DeSantis SM, Swartz MD, Talebi Y, Kohl HW, 3rd, et al. Comparison of Persistent Symptoms Following SARS-CoV-2 Infection by Antibody Status in Nonhospitalized Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(10):e409-e17.
58. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 10, 2020 Meeting Announcement <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-december-10-2020-meeting-announcement>: U.S. Food and Drug Administration; 2020
59. Cómo funcionan las vacunas contra el COVID-19 de ARNm (mRNA) Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/vaccines/covid-19-mrna-infographic_g_spanish_508.pdf: Centers of Disease Control and Prevention; 2020
60. Vacunas contra el COVID-19 Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol/vacunas-contra-el-covid-19>: U.S. Food and Drug Administration; 2022
61. Hause AM, Baggs J, Marquez P, Myers TR, Su JR, Hugueley B, et al. Safety Monitoring of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Children Aged 5-11 Years - United States, May 17-July 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(33):1047-51.
62. Link-Gelles R, Ciesla AA, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Britton A, Wiegand RE, et al. Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection - Increasing Community Access to Testing Program, United States, September-November 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(48):1526-30.
63. Rosenblum HG, Wallace M, Godfrey M, Roper LE, Hall E, Fleming-Dutra KE, et al. Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for the Use of Bivalent Booster Doses of COVID-19 Vaccines - United States, October 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(45):1436-41.
64. Parecer Público de avaliação de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina Comirnaty Bivalente BA.4/BA.5 Disponible en: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/PPAMBA45final_compressed.pdf: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA; 2020
65. Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): la FDA autoriza vacunas contra el COVID-19 (bivalentes) actualizadas para niños a partir de 6 meses de edad Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-vacunas-contra-el-covid-19-bivalentes>: U.S. Food and Drug Administration; 2022
66. EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of age Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age>: European Medicines Agency; 2022
67. Mantenerse al día con las vacunas contra el COVID-19, incluidas las dosis de refuerzo Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html>: Centers for Disease Control and Prevention; 2023
68. Stay Up to Date with COVID-19 Vaccines Including Boosters Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvaccines%2Frecommendations%2Fchildren-teens.html: Centers for Disease Control and Prevention; 2023
69. Committee On Infectious D. COVID-19 Vaccines in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics*. 2022;150(3).
70. ACIP Evidence to Recommendations for Use of Moderna COVID-19 Vaccine in Children Ages 6 Months – 5 Years and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Children Ages 6 Months – 4 Years under an Emergency Use Authorization Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/covid-19-moderna-pfizer-children-vaccine-etr.html>: Centers for Disease Control and Prevention; 2023

71. EUA amendment request for Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for use in children 6 months through 4 years of age. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting Disponible en: <https://www.fda.gov/media/159195/download>.: U.S. Food and Drug Administration: Briefing Document; 2022
72. Pfizer and BioNtech announce updated COVID-19 vaccine data supporting efficacy in children 6 months through 4 years of age Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-updated-covid-19-vaccine-data>: Pfizer Inc.; 2022
73. Thomas SJ, Moreira ED, Jr., Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1761-73.
74. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2022;386(1):35-46.
75. Cohen-Stavi CJ, Magen O, Barda N, Yaron S, Peretz A, Netzer D, et al. BNT162b2 Vaccine Effectiveness against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2022;387(3):227-36.
76. Tan SHX, Cook AR, Heng D, Ong B, Lye DC, Tan KB. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2022;387(6):525-32.
77. Klein NP, Stockwell MS, Demarco M, Gaglani M, Kharbanda AB, Irving SA, et al. Effectiveness of COVID-19 Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Nonimmunocompromised Children and Adolescents Aged 5-17 Years - VISION Network, 10 States, April 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(9):352-8.
78. Link-Gelles R. COVID-19 vaccine coverage & effectiveness during Omicron for children and adolescents Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-17-18/03-covid-link-gelles-508.pdf>: Centers for Disease Control and Prevention; 2022
79. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines for Children Down to 6 Months of Age Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccines-children>: U.S. Food and Drug Administration; 2023
80. Anderson EJ, Creech CB, Berthaud V, Piramzadian A, Johnson KA, Zervos M, et al. Evaluation of mRNA-1273 Vaccine in Children 6 Months to 5 Years of Age. *N Engl J Med.* 2022;387(18):1673-87.
81. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2241-51.
82. Creech CB, Anderson E, Berthaud V, Yildirim I, Atz AM, Melendez Baez I, et al. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 Vaccine in Children 6 to 11 Years of Age. *N Engl J Med.* 2022;386(21):2011-23.
83. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16.
84. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1774-85.
85. Ruth L-G. COVID-19 Vaccine effectiveness updates Disponible en: <https://www.fda.gov/media/164816/download>: Centers for Disease Control and Prevention; 2023
86. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;387(14):1279-91.
87. Chalkias S WJ, Eder F, Essink F, Khetan S, et. al. Safety and Immunogenicity of Omicron BA.4/BA.5 Bivalent Vaccine Against Covid-19 Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.12.11.22283166v12022> [
88. Moderna COVID-19 Vaccines Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccines>: U.S. Food and Drug Administration; 2023
89. Carlsen EO, Magnus MC, Oakley L, Fell DB, Greve-Isdahl M, Kinge JM, et al. Association of COVID-19 Vaccination During Pregnancy With Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Infants. *JAMA Intern Med.* 2022;182(8):825-31.

90. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15.
91. French RW, Jr., Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385(3):239-50.
92. Gruber WC. BNT162b2 (COVID-19 Vaccine, mRNA) 6 Months Through 4 Years of Age Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-17-18/05-covid-gruber-508.pdf>: Advisory Committee on Immunization Practices; 2022 [
93. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR, et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged \geq 12 Years - United States, August 31-October 23, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(44):1401-6.
94. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Su JR, Myers TR, Gee J, et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Children Aged 5-11 Years - United States, October 12-January 1, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(2):39-43.
95. Two years after, saving a generation Disponible en: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/099512306222222251/pdf/IDU00d6b64030a55e0423b0913f0f2ef3f764417.pdf>: World Bank, UNICEF & UNESCO; 2022 [
96. Iacobucci G. Covid-19: Pandemic has disproportionately harmed children's mental health, report finds. *BMJ.* 2022;376:o430.
97. Deng J, Zhou F, Hou W, Heybati K, Lohit S, Abbas U, et al. Prevalence of mental health symptoms in children and adolescents during the COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2022.
98. Faldt A, Nejat S, Edvinsson Sollander S, Durbeej N, Holmgren A. Increased incidence of overweight and obesity among preschool Swedish children during the COVID-19 pandemic. *Eur J Public Health.* 2023;33(1):127-31.
99. Hernandez-Vasquez A, Vargas-Fernandez R. Changes in the Prevalence of Overweight and Obesity among Peruvian Children under Five Years before and during the COVID-19 Pandemic: Findings from a Nationwide Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19).
100. Morello R, Pepe M, Martino L, Lazzareschi I, Chiaretti A, Gatto A, et al. COVID-19 review shows that benefits of vaccinating children and adolescents appear to outweigh risks of post-vaccination myopericarditis. *Acta Paediatr.* 2022;111(10):1846-52.
101. Zimmermann P, Pittet LF, Finn A, Pollard AJ, Curtis N. Should children be vaccinated against COVID-19? *Arch Dis Child.* 2022;107(3):e1.
102. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR, et al. COVID-19 mRNA Vaccine Safety Among Children Aged 6 Months-5 Years - United States, June 18, 2022-August 21, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(35):1115-20.
103. Wodi AP, Murthy N, McNally V, Cineas S, Ault K. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(6):137-40.
104. COVID-19 Vaccine Interim COVID-19 Immunization Schedule for Persons 6 Months of Age and Older Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/covid-19-immunization-schedule-ages-6months-older.pdf>: Centers for Disease Control and Prevention; 2022
105. COVID-19 Vaccine Resources Disponible en: <https://ocovid19.ochealthinfo.com/covid-19-vaccine-resources>: Orange County Health Care Agency; 2022
106. Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728>: ClinicalTrials.org; 2023
107. A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 in Healthy Children and Young Adults Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04816643>: ClinicalTrials.gov; 2021
108. Young M F-PD, Jennings T, Yacisin T, Mcelwee K, et. al. Tolerability, and Immunogenicity of a Booster Dose of BNT162b2 COVID-19 Vaccine Coadministered with 20-Valent Pneumococcal Conjugate

- Vaccine (PCV20) in Adults 65 Years of Age and Above Poster presented at ECCMID; 2022 April 24-26; Lisbon, Portugal: East-West Medical Research Institute, États-Unis; 2022
109. Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, Carson-Stevens A, Clout M, Culliford L, et al. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet*. 2021;398(10318):2277-87.
 110. Puro V, Castilletti C, Agrati C, Goletti D, Leone S, Agresta A, et al. Impact of Prior Influenza and Pneumococcal Vaccines on Humoral and Cellular Response to SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6).
 111. Stefanizzi P, Tafuri S, Bianchi FP. Immunogenicity of third dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine co-administered with influenza vaccine: An open question. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(6):2094653.
 112. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently approved or authorized in the United States Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html> Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); 2022
 113. Gao Y, Chen Y, Liu M, Shi S, Tian J. Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e93-e5.
 114. ATAGI recommendations on the use of a 3rd primary dose of COVID-19 vaccine in individuals who are severely immunocompromised Disponible en: www.health.gov.au/resources/publications/atagi-recommendations-on-the-use-of-a-thirdprimary-dose-of-covid-19-vaccine-in-individuals-who-are-severely-immunocompromised: Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI); 2022
 115. ATAGI recommendations on the use of a booster dose of COVID-19 vaccine Disponible en: www.health.gov.au/resources/publications/atagi-recommendations-on-the-use-of-a-booster-dose-of-covid-19-vaccine: Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI); 2022
 116. OIAC Recommendations: Co-Administration of COVID-19 Vaccines in Children 5-11 Years Disponible en: https://www.publichealthontario.ca//media/Documents/nCoV/Vaccines/2022/05/oiac-recommendations-co-covid-19-vaccines-children.pdf?sc_lang=en: Public Health Ontario; 2022
 117. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#coadministration-other-vaccines>: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2023
 118. COVID-19 Vaccine Implementation in Pediatric Practices Disponible en: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/covid-19-vaccine-for-children/covid-19-vaccine-implementation-in-pediatric-practices/>: Asociación Americana de Pediatría; 2022