

RECOMENDACIÓN DEL CAVEI SOBRE LA VACUNACIÓN CONTRA SARS-CoV-2 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DESDE LOS 6 MESES A 35 MESES.

En este documento, el CAVEI actualiza su postura sobre la vacunación COVID-19 en niño/as, emitida el 08 de septiembre del 2021 (1). Se revisaron los datos epidemiológicos disponibles de COVID-19 y del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM) en niños, la evidencia respecto de la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las vacunas COVID-19 en este grupo etario, la situación de la vacunación COVID-19 en niño/as en otros países, las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) respecto a la vacunación en población pediátrica y las vacunas actualmente autorizadas para su uso en emergencia por la autoridad regulatoria disponibles en Chile que fueron aprobadas el 29 de agosto 2022. Finalmente, se emite el pronunciamiento sobre la vacunación contra SARS CoV-2 en población pediátrica desde los 6 meses a los 35 meses de edad (2 años, 11 meses, 29 días).

1. Situación epidemiológica de COVID-19 en población pediátrica:

En el transcurso de la pandemia de COVID-19, a nivel global se ha evidenciado una menor carga de enfermedad en población pediátrica, en términos de casos notificados y muertes con respecto a los adultos, no obstante, en el año 2022, durante la circulación de la variante Omicron junto con la reducción de medidas de prevención y control no farmacológicas ocurrida en varios países, se observó un aumento en el porcentaje de casos de COVID-19 en población pediátrica, respecto de lo ocurrido en 2020 y 2021 (2).

Así, en el periodo comprendido entre el 30 de diciembre de 2019 al 25 de octubre de 2021, el porcentaje de casos de COVID-19 reportados a la OMS en menores de 5 años y en el grupo de 5 a 14 años, era de un 2% y un 7% respectivamente, mientras que en el año 2022 (hasta el 24 de julio de 2022) el porcentaje de casos de COVID-19 en estos mismos grupos de edad fue de un 2,47% y un 10,44% respectivamente en relación con el total de casos (2).

De todas las muertes notificadas a nivel mundial hasta el 24 de julio de 2022, los menores de 5 años representaron el 0,11 %, mientras que el grupo de 5 a 14 años representó el 0,089 % (2).

En Chile, al 15 de enero de 2023, según el Informe Epidemiológico N°221 de Enfermedad por SARS CoV-2 del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), la situación epidemiológica de COVID-19 era la siguiente (3):

- Se han notificado 5.443.277 casos de COVID-19 (5.089.405 con confirmación de laboratorio y 353.872 probables), con una tasa de 27.452 casos por 100.000 habitantes (habs.).
- De los casos notificados confirmados y probables en EPIVIGILA¹, la mediana de edad fue de 38 años. El 10,9% correspondió a menores de 15 años, el 24,6% a personas de 15 a 29 años, el 28,4% a personas de 30 a 44 años, el 25,6% a personas de 45 a 64 años, mientras que el 10,5% restante fueron adultos de 65 y más años.
- De los 17 grupos etarios quinquenales analizados, las menores tasas acumuladas de casos COVID-19 confirmados y probables se presentaron en los grupos de 0 a 4, 5 a 9 y 10 a 14 años, con tasas de 13.432, 14.344, 19.504 casos por 100.000 habs. respectivamente. Las mayores tasas se dieron en los

¹ Plataforma electrónica para la notificación de casos de Enfermedades de Notificación Obligatoria, dependiente del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud de Chile.

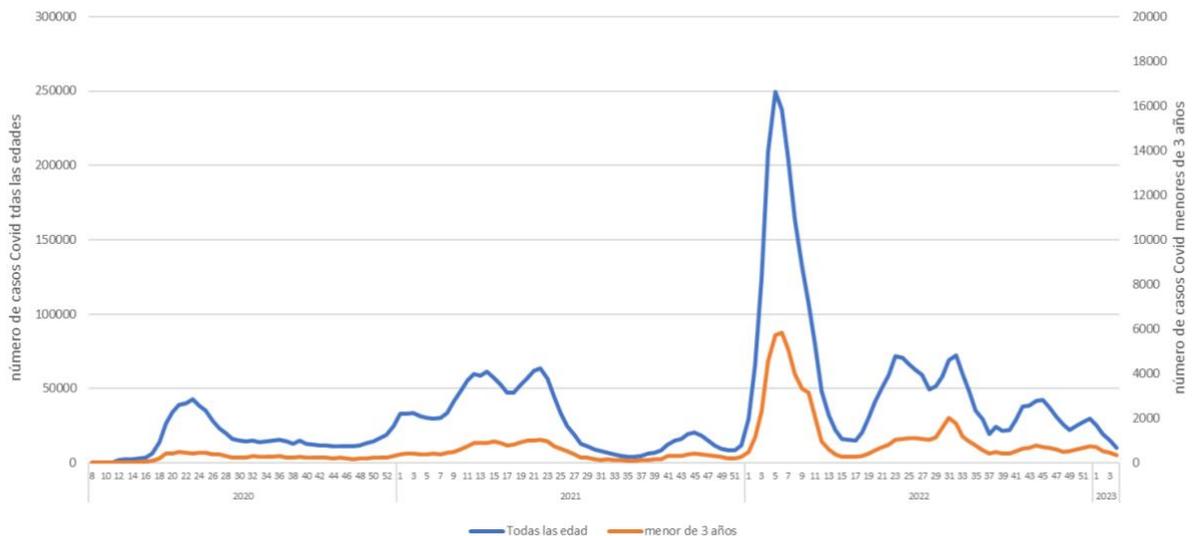
grupos de 25 a 29, 30 a 34 y 35 a 39 años, con tasas acumuladas de 36.518, 35.732 y 33.752 casos por 100.000 hab., respectivamente.

- La tasa acumulada más baja de hospitalización de casos notificados confirmados de COVID-19 se presentó en el grupo de 5 a 17 años con 157 hospitalizaciones por 100.000 hab., seguida por la de los menores de 5 años con 470 hospitalizaciones por 100.000 hab., y por la del grupo de 18 a 49 años con 762 hospitalizaciones por 100.000 hab. Desde los 50 años en adelante las tasas de hospitalización superaron las 1.000 hospitalizaciones por cada 100.000 hab., presentando la mayor tasa el grupo de 80 años y más con 5.488 hospitalizaciones por 100.000 hab. (3).

Según datos provisorios del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud de Chile (4), con respecto al comportamiento epidemiológico de COVID-19 en el grupo menor de 3 años, durante el transcurso de la pandemia en Chile y hasta la semana epidemiológica (SE) N° 1 del año 2023, se notificaron 105.577 casos de COVID-19, representando el 1,97% del total de casos notificados en dicho periodo. El porcentaje de casos en menores de 3 años aumentó desde un 1,51% en el año 2020 hasta un 2,99% a la SE N° 1 del año 2023, observándose una estabilización en las notificaciones en este grupo etario desde la SE N° 37 de 2022 a la SE N° 4 de 2023 (Gráfico N°1, Tabla N° 1).

Gráfico N° 1

Casos de COVID-19 en menores de 3 años y en todas las edades. Chile, 2020 – 2023*.



Fuente: Registro de casos COVID-19 en sistema EPIVIGILA. Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud de Chile

*Hasta la semana epidemiológica N.º 4 de 2023.

En este mismo periodo en Chile, se reportaron 113 fallecidos en menores de 3 años, determinando una letalidad de un 0,11% en este grupo. El porcentaje de letalidad en este grupo disminuyó desde un 0,28% en el año 2020 a un 0,07% en el año 2022 (Tabla N° 1)(4).

Tabla N°1

Casos y fallecidos de COVID-19 en menores de 3 años y en todas las edades. Chile, 2020 – 2023*.

Período	Total todas las edades (N)	Menores de 3 años			
		Casos	%	Fallecidos	%
Año 2020	705.326	10.642	1,51	30	0,28
Año 2021	1.430.477	23.922	1,67	36	0,15
Año 2022	3.162.060	68.965	2,18	45	0,07
Año 2023*	68.433	2.048	2,99	2	0,10
Total período 2020-2023*	5.366.253	105.577	1,97	113	0,11

Fuente: Registro de casos de COVID-19 en Sistema EPIVIGILA. Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud de Chile

*Hasta la semana epidemiológica N.º 1 de 2023.

Con respecto a la gravedad de los casos en el grupo menor de 3 años, del total de hospitalizaciones registradas en sistema EPIVIGILA, 4.839 fueron niños/as menores de 3 años, de los cuales 70 fallecieron (1,45%), mientras que del total de ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), 571 fueron menores de 3 años, de los cuales 30 fallecieron (5,25%) (Tabla N° 2)(4).

Tabla N°2

Número y porcentajes de hospitalización, ingresos a UCI y fallecidos por COVID-19, población total y en menores de 3 años. Chile, 2020 - 2023**.

Evolución clínica	Total todas las edades (N)	Menores de 3 años			
		Casos	%	Fallecidos	%
Hospitalizados	236.781	4.839	2,04	70	1,45
UCI	73.180	571	0,78	30	5,25

Fuente: Registro de casos de COVID-19 en Sistema EPIVIGILA. Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud de Chile

**Hasta la semana epidemiológica N° 1 de 2023.

Respecto a la presencia de comorbilidades consignada en la notificación de los casos de COVID-19 en la plataforma EPIVIGILA, se constató que el 4,7% del total de casos en menores de 3 años del periodo 2020 - 2022, declaraba tener al menos una comorbilidad (N=4.746), mientras que de los 102 fallecidos en este grupo, en 62 casos se presentaba alguna comorbilidad (60,8%).

En relación al número de días de estadía en camas hospitalarias en niños menores de 3 años, en general se observó una reducción en el promedio de los días de uso para los distintos tipos de cama de egreso, excepto para la cama de complejidad de tipo media, cuyo promedio de estadía aumentó desde 8,9 días en el año 2020

a 11,5 días en el año 2022. Para el resto de los tipos de cama, en el año 2022 hubo una reducción en el promedio de días/cama, con respecto al año 2020, desde 11,1 a 8,0 días para la cama básica, 38,9 a 20,2 para la cama UCI y desde 32,7 a 14,7 para la cama en Unidad de Tratamiento Intermedio (UTI) (Tabla N° 3)(4).

Tabla N° 3

Días/cama promedio registrados por casos COVID-19 totales y en menores de 3 años según año. Chile, 2020 – 2022.

Tipo de cama	2020				2021				2022			
	Todas las edades		Menores de 3 años		Todas las edades		Menores de 3 años		Todas las edades		Menores de 3 años	
	Casos	Promedio días	Casos	Promedio días	Casos	Promedio días	Casos	Promedio días	Casos	Promedio días	Casos	Promedio días
Básica	35595	15.4	477	11.1	44225	15.0	194	10.4	23984	16.3	912	8.0
Media	23703	14.9	206	8.9	39919	15.7	225	9.6	22182	17.8	921	11.5
UCI	6456	18.1	44	38.9	12255	18.3	22	6.0	2847	21.0	86	20.2
UTI	5281	16.4	75	32.7	9906	15.4	46	15.0	4990	16.0	206	14.7

Fuente: Registro de casos COVID-19 en Sistema Unidad de Gestión de Camas Críticas. Departamento de Gestión de la información DIGERA. Ministerio de Salud.

*Datos disponibles al 10 de febrero de 2023

2. Situación epidemiológica de Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (SIM)

El 15 de mayo de 2020, la OMS alertaba sobre la ocurrencia de casos graves de SIM que afectaba a niños y adolescentes, que requerían ingreso a UCI, similar a la enfermedad de Kawasaki y que estaban siendo reportados en Europa y Norteamérica, donde la mayoría de los casos presentaba el antecedente de infección por SARS-CoV-2 (5).

Entre los primeros reportes de SIM, los Centros para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, describieron una serie de 186 casos de SIM en menores de 21 años reportados al sistema de vigilancia desde 26 estados, entre el 15 de marzo y el 20 de mayo de 2020. Entre los principales hallazgos, destacó un alto porcentaje de casos en individuos previamente sanos (73%), un 70% con antecedente de haber presentado infección por SARS-CoV-2. Un 88% de los casos requirieron de hospitalización. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes, se describieron alteraciones gastrointestinales (92%), cardiovasculares (80%), hematológicas (76%), mucocutáneas (74%) y respiratorias (70%). Del total de casos, el 80% requirió manejo en UCI, el 29% ventilación mecánica, el 48% requirió soporte con drogas vasoactivas y 2 casos fallecieron, concluyendo que el SIM asociado a SARS-CoV-2 es una enfermedad grave y potencialmente mortal en niños y adolescentes previamente sanos (6).

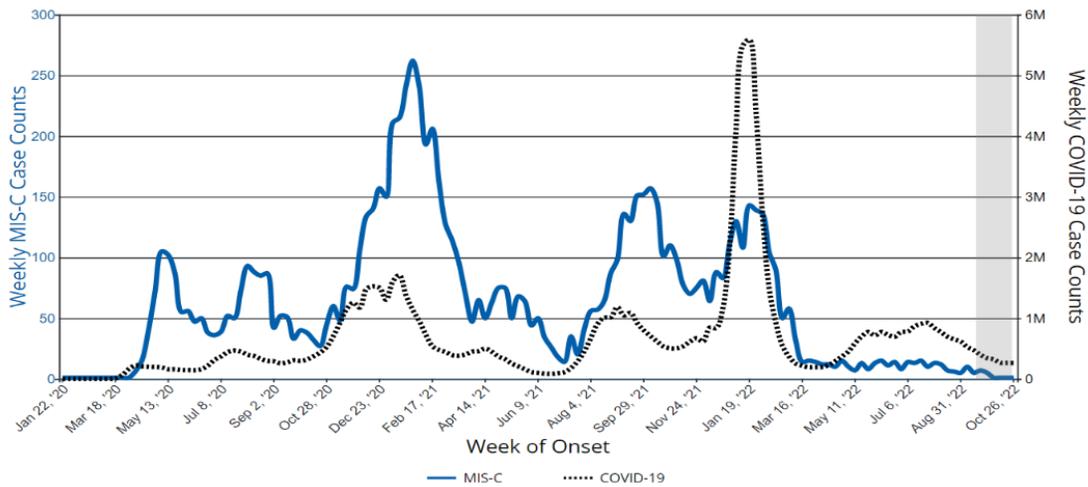
Actualmente, según datos de vigilancia y estudios de casos, el SIM pediátrico se describe como una enfermedad grave que puede estar relacionada a COVID-19. Existe un leve predominio en hombres. En la mayoría de los pacientes en edad pediátrica el COVID-19 se presenta como una enfermedad leve, sin embargo, algunos casos presentan complicaciones semanas después de la infección por SARS CoV-2, entre las cuales se encuentra el SIM, que se manifiesta con fiebre persistente y una mayor incidencia de síntomas gastrointestinales, miocarditis, disfunción ventricular izquierda y en menor medida alteraciones pericárdicas y síntomas neurológicos. El sustrato fisiopatológico es una hiper respuesta inflamatoria. Se ha reportado entre 1% a 2% de casos fallecidos (7–10).

En Estados Unidos, desde el inicio de la pandemia y hasta el 28 de noviembre de 2022, se reportaron 9.139 casos de SIM en niños, con 74 muertes. La mediana de edad fue 9 años y la mitad de los casos tenían entre

5 y 13 años. El 60% de los pacientes eran hombres. En el 98% de los pacientes se detectó SARS-CoV-2 y en el 2% restante se obtuvo el antecedente de un contacto con un caso de COVID-19 (11). Durante el año 2022, los casos semanales de SIM disminuyeron, especialmente en las poblaciones de mayor edad que se encuentran vacunadas, por lo que la incidencia actualmente es mayor en los menores de 4 años. El mayor número de casos se reportó entre enero y febrero del 2022, en forma coincidente con el aumento de casos por COVID-19 (Gráfico N° 2 y N° 3) (12).

Gráfico N° 2

Casos semanales de MIS-C* y de COVID-19 reportados a los CDC EE.UU., 19 febrero 2020 al 31 octubre 2022.



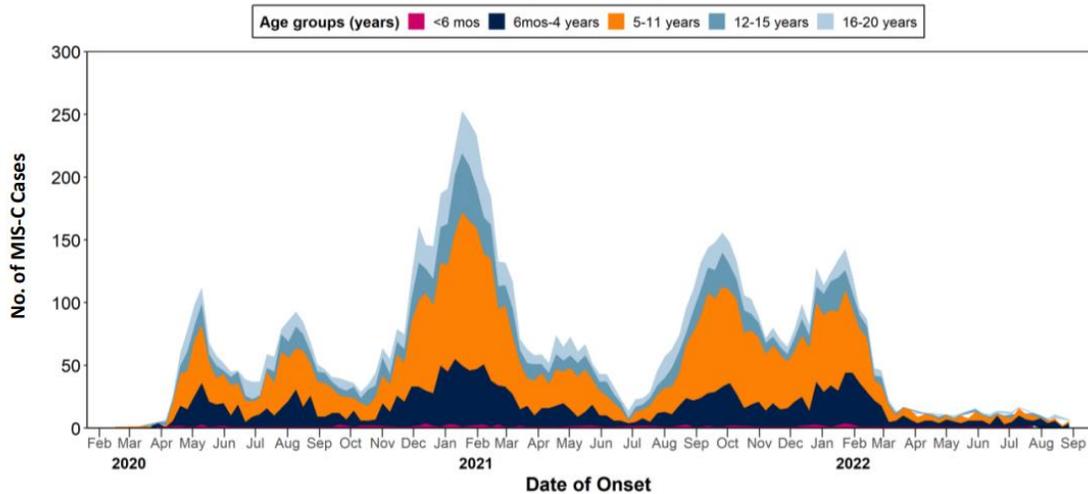
Fuente: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). US Department of Health and Human Services.

https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2022/callinfo_120822.asp#print

*MIS-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (por sus siglas en inglés)

Gráfico N° 3

Distribución de casos de SIM según semana epidemiológica y grupo de edad. CDC EE.UU. 01 febrero 2020 al 03 septiembre 2022.



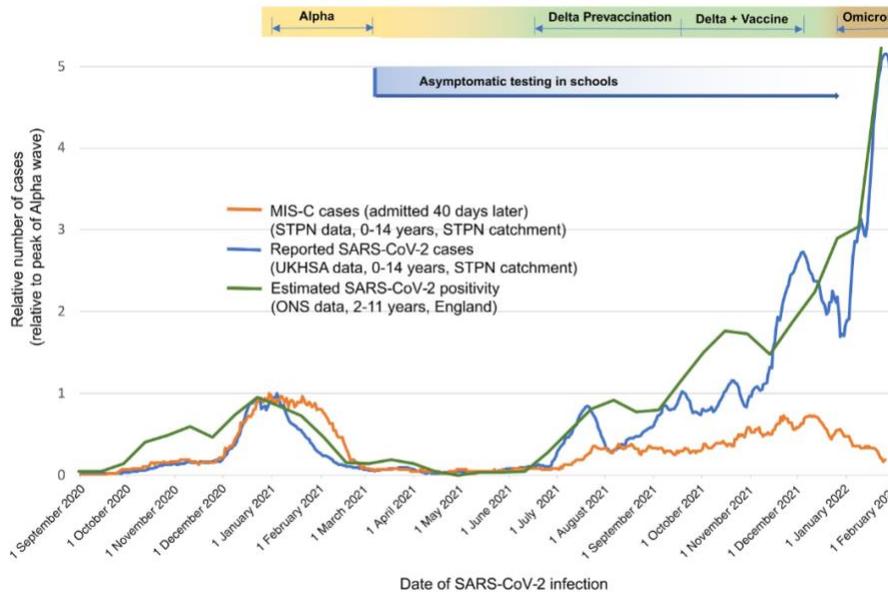
Fuente: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). US Department of Health and Human Services. https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2022/callinfo_120822.asp#print

*MIS-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (por sus siglas en inglés)

Un estudio realizado en Reino Unido, determinó las tasas relativas de SIM durante las olas de circulación de las variantes Alfa, Delta y Ómicron de SARS CoV-2 durante 22 meses comparando los casos diarios de SIM en niños en un área geográfica del sureste de Inglaterra. El número de casos fue menor durante el periodo de circulación de la variante Delta, previo y posterior a la incorporación de vacuna, y de Ómicron, en comparación con el periodo de la variante Alfa (Gráfico N°4) (13).

Gráfico N°4

Casos relativos de MIS-C en comparación con las tasas de casos de COVID-19 y estimaciones de positividad de SARS CoV-2, Reino Unido.



Fuente: Cohen JM, Carter MJ, Cheung CR, Ladhani S. Lower Risk of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With the Delta and Omicron Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Clin Infect Dis [Internet]. 2022;2–5.

*MIS-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (por sus siglas en inglés)

Utilizando los casos confirmados de infección por SARS CoV-2 como denominador, los casos de SIM fueron un 56 % más bajos (RR, 0,34 [IC 95 %, 0,23–0,50]; $P < 0,001$) durante la circulación de la variante Delta, previo a la recomendación de la incorporación de vacuna en el grupo de 12 a 15 años de edad, en comparación con la circulación de la variante Alfa, 66% más bajo (RR, 0,44 [IC 95 %, 0,28–0,69]; $P < 0,001$) durante la circulación de Delta posterior a la vacuna, y 95 % más bajo (RR, 0,05 [IC 95 %, 0,02–0,10] ; $P < .001$) durante la circulación de Ómicron en comparación con la ola de la variante Alfa, utilizando como denominador los datos de tasas de positividad de infección comunitaria en niños de 2 a 11 años obtenidos de la Encuesta de Infección por COVID-19. Las tasas relativas fueron 59%, 62% y 94% más bajas, respectivamente (13).

En Chile, el Síndrome Inflamatorio Multisistémico es una enfermedad sujeta a vigilancia epidemiológica implementada según las definiciones operativas establecidas por la OMS y formalizada en Chile en el Ordinario B51/ 3514 de 27 de agosto de 2020 (14).

Durante la evolución de la pandemia en Chile y hasta el 29 de enero de 2023, según la última actualización de la situación epidemiológica de SIM, se notificaron 497 casos, de los cuales 80 se reportaron en el año 2022 y 2 casos en las primeras semanas del año 2023 (10).

Respecto a las características de los 497 casos de SIM, el 58,1% fueron hombres (N=289), la mediana de edad fue de 5 años, con un rango etario entre 1 mes y 17 años.

La tasa de incidencia de SIM durante el año 2020 fue de 3,4 casos por 100.000 niños, niñas y adolescentes (NNA), en el año 2021 fue de 4,9 casos por 100.000 NNA, mientras que en el año 2022 fue de 1,7 casos por 100.000 NNA.

Con respecto a la gravedad de los casos de SIM en Chile, de un total de 327 casos COVID-19 con ingreso a UCI, el 73,4% (N=240/327) fue por SIM, un 27,8% (N=89/320) requirió oxigenoterapia, un 5,8% (N=18/310) requirió ventilación mecánica no invasiva, un 18,6% (N=57/306) requirió ventilación mecánica

invasiva, un 25,6% (N=79/308) requirió manejo con drogas vasopresoras y un 0,3% (N=1/307) requirió oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Se reportaron 5 casos fallecidos con diagnóstico de SIM asociado a COVID-19, determinando una letalidad de un 1%. El último caso fallecido se reportó en febrero de 2021.

En la población menor de 3 años, se notificaron 164 casos de SIM; 54 (31,6%) durante el año 2020, 67 (27,5%) en el año 2021 y 43 (53,8%) en el año 2022, 14 de los cuales fueron notificados en los últimos 6 meses del año (10) (Tabla N° 4).

Tabla N° 4

Casos de SIM en el total de la población y en menores de 3 años, Chile, 2020-2022.

Período	Casos SIM totales	Casos SIM en menores de 3 años	Porcentaje menores de 3 años
Año 2020	171	54	31,6
Año 2021	244	67	27,5
Año 2022	80	43	53,8
Segundo semestre 2022	14	10	71,4
Total	495	164	33,1

Fuente: Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud de Chile

3. Coberturas de vacunación contra SARS CoV-2 en Chile.

Al 27 de enero de 2023, según datos del Registro Nacional de Inmunizaciones (RNI) entregados por el Departamento de Inmunizaciones, la cobertura de vacunación contra SARS CoV-2 con esquema primario fue de un 93,6% en adultos (18 años y más), 97,6% en adolescentes (12 a 17 años), 91,1% en niños de 6 a 11 años y 65,6% en niños de 3 a 5 años.

A la misma fecha, la cobertura de vacunación del primer refuerzo fue 88,6% en población adulta, 81,2% en adolescentes (12 a 17 años), 58,5% de niños de 6 a 11 años y 19,5% en niños de 3 a 5 años.

Para el segundo refuerzo, la cobertura de vacunación fue un 73,1% en población adulta, 29,1% en adolescentes, 9,4% de niños de 6 a 11 años y 0,5% en niños de 3 a 5 años (15).

4. Situación de la vacunación contra SARS CoV-2 en población pediátrica a nivel internacional.

Países como Argentina, Italia, Israel y Estados Unidos iniciaron la vacunación contra SARS-CoV-2 desde los 6 meses de edad, basados en los datos disponibles de eficacia y seguridad de la vacuna en esta población. A continuación, se mencionan los estudios y/o las estrategias realizadas en estos países:

La Sociedad Argentina de Pediatría considera de especial importancia disponer de vacunas contra COVID-19 para lactantes y preescolares, dado que es un grupo particularmente vulnerable a las infecciones respiratorias, más aún en un contexto de mayor exposición y riesgo de coinfección con otros virus (16).

En el documento elaborado por la Sociedad Argentina de Pediatría del 27 de julio del 2022, “Vacunación contra COVID-19 en niños y niñas de 6 meses a 3 años y refuerzo de 3 y 4 años de edad”, concluyen: La nueva evidencia muestra que la vacuna Moderna en dosis de 25 mcg presenta un adecuado perfil de seguridad

en el grupo de 6 meses a 5 años, con una incidencia de reacciones locales y sistémicas menor que en personas de otras edades (16).

Una revisión sistemática de la literatura concluyó que un esquema de dos dosis de vacunas ARN mensajero en niños de 5 a 11 años mostró eficacia en prevenir infección por SARS CoV-2, COVID-19 severo y SIM comparado a grupo control y los eventos adversos relacionados severos fueron infrecuentes y se resolvieron en pocos días (1 - 2 días) (17).

En un estudio retrospectivo realizado en Italia, se evaluó la efectividad de la vacuna BNT162b2 en una población en seguimiento de 2.965.918 niños de 5 a 11 años entre enero y abril de 2022 (16). La efectividad de la vacuna contra la infección en quienes recibieron 2 dosis (1.063.035) fue 29,4% y en vacunados con una sola dosis (134.386) fue 27,4% y contra el COVID-19 grave, definida como infección que conduce a la hospitalización o a la muerte fue 41,1% y 38,1%, respectivamente. La efectividad contra la infección alcanzó un máximo de 38,7% entre los 0 y 14 días después de la segunda dosis y disminuyó al 21,2% entre los 43 y los 84 días después de la segunda dosis (18).

Otro estudio de efectividad específicamente contra variante Omicron realizado en Israel (19) incluyó una cohorte de estudio observacional, entre los cuales, 136.127 niños de 5 a 11 años recibieron la vacuna BNT62b2 a partir del 23 de noviembre de 2021 y los comparó con 94.728 controles no vacunados para estimar la efectividad de la vacuna. El periodo de estudio finalizó el 7 de enero de 2022. La efectividad estimada contra la infección documentada por pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) fue de 17% a los 14 a 27 días después de la primera dosis y 51% a los 7 a 21 días después de la segunda dosis. La diferencia de riesgo absoluto entre los grupos de estudio, después de la segunda dosis, fue 1.905 eventos por cada 100.000 personas para la infección documentada y 599 eventos por cada 100.000 personas para COVID-19 sintomático. La efectividad estimada contra COVID-19 sintomático fue 18% después de la primera dosis y 48% después de la segunda dosis, con una tendencia hacia una efectividad más alta en el grupo de menor edad (5 o 6 años) en comparación con el grupo de mayor edad (10 u 11 años). Estos datos son consistentes con estudios previos, destacando la reducida eficacia para la prevención de la infección y la enfermedad leve. La eficacia para la prevención de enfermedad grave es difícil de determinar por la baja tasa de incidencia de enfermedad sintomática grave (19).

Los CDC de los Estados Unidos recomiendan que todos los niños mayores de 6 meses de edad reciban una serie de vacunación primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo con una vacuna ARN mensajero aprobada/autorizada para este grupo etario por la FDA de los Estados Unidos (18). En los niños de 6 meses a 4 años que reciben la vacuna ARN mensajero, se aprobó la versión monovalente para las primeras 2 dosis del esquema primario y vacuna bivalente para el refuerzo, el que se debe administrar en un intervalo mínimo de 8 semanas después de completado el esquema primario (20).

Las vacunas ARN mensajero bivalentes están aprobadas por la FDA para su uso a partir de los 6 meses de edad, aunque solo para dosis de refuerzo. No han sido autorizadas para uso en esquema primario en este grupo de edad (20).

5. Postura y recomendación de la Organización Mundial de la Salud respecto a la vacunación en niños:

La Organización Mundial de la Salud, con el apoyo del Grupo de Asesoramiento Estratégico de Expertos (SAGE) en Inmunización, y su Grupo de Trabajo de Vacunas COVID-19, está en etapa de revisión de la evidencia sobre la necesidad y la oportunidad de vacunar a niños y adolescentes con las vacunas COVID-19 actualmente disponibles en la lista para uso de emergencia (EUL) (2).

La estrategia mundial de vacunación contra COVID-19 de la OMS tiene como objetivo lograr una cobertura del 100% para los adultos mayores (65 años y más) y los trabajadores de la salud. La OMS reconoce que los países determinarán las poblaciones objetivos de sus programas nacionales de vacunación contra la COVID-19 considerando factores como: la epidemiología local de COVID-19, la demografía, las oportunidades de aprovechar la enfermedad COVID-19 para fortalecer los sistemas de atención primaria de la salud, otras

prioridades sanitarias, los riesgos socioeconómicos de futuras oleadas de enfermedades, la demanda de la población por la amplitud de la vacunación y la sostenibilidad de los esfuerzos de vacunación.

Aunque las evaluaciones de riesgo-beneficio respaldan vacunar a todos los grupos de edad, incluidos niños y adolescentes, para reducir las infecciones, hospitalizaciones, muertes y el COVID-19 prolongado, el beneficio directo para la salud de vacunar a niños y adolescentes sanos es menor en comparación con la vacunación de niños mayores y adultos debido probablemente a la menor incidencia de COVID-19 grave y muerte en ellos.

Sin embargo, la vacunación de niños y adolescentes conlleva otros beneficios potenciales, incluyendo la reducción en las interrupciones de la educación de éstos y la disminución de los casos de SIM (2).

6. Evidencia de seguridad, inmunogenicidad y eficacia de vacunas COVID-19 en niños de 6 meses a 2 años.

La seguridad, reactogenicidad, inmunogenicidad y eficacia de una vacuna ARN mensajero-1273 para el COVID 19 en niños de 6 meses a 5 años de edad fue evaluada en el estudio de Anderson et al. (21) que incluyó una primera etapa fase 2 - 3 abierta para seleccionar la dosis y una segunda etapa de evaluación ciega placebo controlada de la dosis seleccionada. En esta última, se asignó a 3.040 niños entre los 2 y 5 años y 1.762 niños de 6 a 23 meses para recibir dos dosis de 25 µg de vacuna y a 1.008 niños de 2 a 5 años de edad y 593 niños de 6 a 23 meses para recibir placebo administrada con 28 días de diferencia. Los objetivos primarios del estudio fueron evaluar la seguridad y reactogenicidad de la vacuna y determinar si la respuesta inmune de los niños vacunados no era inferior a la de los adultos jóvenes (18 a 25 años). Los objetivos secundarios fueron determinar la incidencia de COVID-19 e infección respiratoria aguda grave luego de la administración de vacuna ARN mensajero-1273 o placebo. La duración media de seguimiento posterior a la segunda dosis fue 71 días en la cohorte de 2 a 5 años y 68 días en la cohorte de 6 a 23 meses (21). Los resultados del estudio mencionado fueron:

Seguridad: Los efectos adversos evaluados a los 7 días posterior a la vacunación, fueron leves y transitorios y no se identificaron nuevas complicaciones en este grupo. La reacción adversa sistémica más común entre los niños de 37 meses a 5 años de edad fue la fatiga y entre los niños de 6 a 36 meses de edad, las reacciones más comunes fueron irritabilidad o llanto, somnolencia y pérdida de apetito. La mayoría de las reacciones adversas sistémicas ocurrieron dentro de los 2 días posteriores a la administración y persistieron durante una mediana de 2 a 3 días. No se produjeron muertes ni casos de miocarditis o pericarditis o SIM durante el seguimiento, concluyendo que dos dosis de vacuna ARN mensajero-1273 en niños entre 6 meses y 5 años de edad es segura.

Inmunogenicidad: Al día 57, las concentraciones promedio de anticuerpos neutralizantes fueron de 1.410 (intervalo de confianza de 95% [CI], 1272 a 1563) en el grupo de 2 a 5 años y de 1.781 (95% CI, 1616 a 1962) en el grupo de 6 a 23 meses comparado con 1.391 (95% CI, 1263 a 1531) de los adultos jóvenes que habían recibido dosis de 100 µg de ARN mensajero-1273, lo que cumplió con el criterio de respuesta inmune no inferior en ambas cohortes.

El esquema primario de dos dosis de vacuna ARN mensajero-1273 generó anticuerpos neutralizantes contra la cepa ancestral y las variantes B.1.351 (Beta), B.1.617.2 (Delta) y Ómicron.

Eficacia: La eficacia estimada contra el COVID -19 fue 36,8% (95% CI, 12.5 a 54.0) en el grupo de 2 a 5 años y 50,6% (95% CI, 21.4 a 68.6) en el grupo de 6 a 23 meses de edad en un período de circulación predominante de la variante B.1.1.529 (Ómicron) (21).

En una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Watanabe y cols., (17) se evaluó la eficacia y seguridad de las vacunas de ARN mensajero en niños de 5 a 11 años a partir de búsquedas en plataformas PubMed y Embase, seleccionando aquellos estudios basados en ensayos clínicos aleatorizados y estudios analíticos observacionales que comparaban grupos de niños vacunados contra no vacunados entre los 5 y 11 años de edad que, además, contaban con información sobre seguridad o eficacia. Los resultados de eficacia

y seguridad, obtenidos a partir de odds ratio, fueron resumidos mediante un modelo de efectos aleatorios.

En total se seleccionaron 2 ensayos clínicos aleatorizados y 15 estudios observacionales que abarcaron un total de 10.935.541 niños vacunados con una mediana o rango medio de edad de entre 8,0 – 9,5 años y 2.635.251 niños no vacunados con una mediana o rango medio de edad de entre 7,0 – 9,5 años. Un esquema de dos dosis de vacuna ARN mensajero comparado con ninguna dosis se asoció con un menor riesgo de infección por SARS CoV-2, con o sin síntomas, (OR, 0,47; IC del 95 %, 0,35-0,64). Lo mismo se evaluó en infecciones sintomáticas por SARS CoV-2 (OR, 0,53; IC 95 %, 0,41-0,70), hospitalizaciones (OR, 0,32; IC 95 %, 0,15-0,68) y SIM en niños (OR, 0,05; IC 95 %, 0,02-0,10). Con respecto a la seguridad, dos ensayos clínicos aleatorizados y cinco estudios observacionales investigaron efectos adversos en niños vacunados. El 86% (32.494 de 55.959) de los niños vacunados, tuvieron al menos un efecto adverso luego de la primera dosis. Para la segunda dosis, el 86,3% (28.135 de 46.447) de los niños presentaron al menos un efecto adverso. La vacunación se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos en comparación con el placebo (OR, 1,92; IC del 95 %, 1,26-2,91), no obstante, estos fueron descritos mayormente como leves. La incidencia de eventos adversos que impidieron las actividades diarias normales fue del 8,8 % (IC del 95 %, 5,4 %-14,2 %) y la de miocarditis se estimó en 1,8 por millón (IC del 95 %, 0,000 %-0,001 %) después de la segunda dosis. En este estudio se concluye que las vacunas ARN mensajero contra SARS CoV 2 administradas a niños de 5 a 11 años son eficaces para la prevención de la infección por SARS CoV-2. Si bien, la mayoría de niños desarrollaron efectos adversos locales, los efectos adversos graves fueron raros y la mayoría de los síntomas se resolvieron entre 1 y 2 días, excepto el dolor local y enrojecimiento que duraron 3 o más días (17).

En otro estudio de fase 1 que evaluó el rango de dosis de la vacuna ARN mensajero BNT162b2, se desarrolló además un ensayo de seguridad, inmunogenicidad y eficacia de fase 2 – 3 en curso de la vacuna BNT162b2 el que demostró un buen perfil de seguridad, con una mayoría de efectos adversos leves a moderados. La incidencia de fiebre fue de un 7%, en el grupo de 6 meses a 2 años, similar al 5% del grupo de 2 a 4 años. La eficacia contra COVID-19 sintomático se estimó en un 73,2% (95% certeza con un intervalo de confianza 43.8-87.6) en niños de 6 meses a 4 años un mes después de la 3 dosis, en base a 34 casos (22).

SIM post vacunación contra SARS CoV-2

Existen estudios y reportes de casos de enfermedad inflamatoria post vacunal que no han demostrado asociación con vacuna y se desconoce el riesgo de una respuesta inmunológica desregulada o una enfermedad similar a SIM posterior a la vacunación para COVID-19, razón por la cual, los casos sospechosos de SIM post vacunal, han sido calificados como Eventos Adversos de Especial Interés (EVADIE o AESI por sus siglas en inglés) (9).

En Chile, según datos de farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), se han notificado 5 casos sospechosos de SIM post vacunal al Centro Nacional de Farmacovigilancia del ISP mediante vigilancia pasiva. Los casos se presentaron en un rango etario entre los 3 y 15 años de edad, con una mediana de 12 años. 3 casos fueron hombres y 2 mujeres. 3 casos tuvieron antecedente de vacunación con vacuna ARN mensajero Pfizer BioNTech y 2 con vacuna inactivada CoronaVac de Sinovac.

Todos los casos de SIM con sospecha de estar asociados a vacuna Pfizer, fueron evaluados como inconsistentes ya que presentaron antecedente de infección COVID-19 previo a la vacunación o de ser contacto estrecho de COVID-19, mientras que los dos reportes de casos de SIM con sospecha de estar asociados a vacuna CoronaVac fueron evaluados como indeterminados, dado que si bien no presentaron antecedentes de causas alternativas, no hay evidencia concluyente en la literatura y se requieren de mayores estudios para establecer relación causal (23).

7. Evidencia del impacto de la vacunación contra COVID-19 en la disminución del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (SIM):

Un estudio multicéntrico que incluyó niños de 5 a 18 años hospitalizados entre el 1 de julio de 2021 y el 7 de abril de 2022 en EE.UU., comparó las probabilidades de estar completamente vacunados (2 dosis de la vacuna BNT162b2 \geq 28 días antes del ingreso hospitalario) entre pacientes con SIM y controles hospitalarios con resultado negativo para SARS CoV-2. Estas asociaciones se examinaron por grupo de edad, momento de la vacunación y períodos de predominio de las variantes Delta y Ómicron mediante regresión logística multivariable (24).

Se compararon 304 casos con SIM (280 [92%] no vacunados) con 502 controles (346 [69%] no vacunados). SIM se asoció con una menor probabilidad de vacunación (OR ajustado [aOR]: 0,16; IC 95 %: 0,10 – 0,26) por grupo etario: niños de 5 a 11 años (aOR: 0,22; IC 95 %: 0,00 – 0,52), y de 12–18 años (aOR: 0,10; IC 95 %: 0,05–0,19) para ambas variantes circulantes: Delta (aOR: 0,06; IC 95 %: 0,02–0,15) y Ómicron (aOR: 0,22; IC 95 %: 0,11–0,42). Esta asociación persistió más allá de los 120 días después de la segunda dosis (ORa: 0,08; IC 95 %: 0,03–0,22) en jóvenes de 12 a 18 años. El 62% (187/304) de los pacientes con SIM, ingresó a UCI y el 92% (280/304) no estaba vacunado. SIM se asoció con una probabilidad reducida de vacunación de acuerdo a los cocientes de probabilidades ajustados (aOR) inferiores a 1,0. Se concluyó que la vacunación con 2 dosis de BNT162b2 se asocia con una menor probabilidad de SIM en niños de 5 a 18 años (24).

En un estudio de cohorte prospectivo en Dinamarca se incluyeron pacientes de 0 a 17 años hospitalizados con SIM entre el 1 de agosto de 2021 y el 1 de febrero de 2022, en un período de circulación predominante de la variante Delta (25). Se identificaron 51 casos de SIM en individuos no vacunados y uno en un adolescente completamente vacunado, todos identificados o asociados con la variante Delta. La incidencia de SIM fue 1 en 3.400 individuos no vacunados (IC 95% 2600–4600) y 1 en 9.900 adolescentes vacunados (IC 95% 1.800–390.000) que tuvieron una infección intercurrente. La efectividad estimada de la vacuna contra SIM fue 94 % (95 % IC 55–99; $p=0,0061$) en individuos de 5 a 17 años. El cuadro clínico de SIM (compromiso de órganos, hipotensión y necesidad de tratamiento en la UCI) y el tratamiento fue similar entre estos casos con circulación predominante de la variante delta y los previos registrados al inicio de la pandemia, aunque la estancia hospitalaria fue significativamente menor en los casos relacionados a variante Delta (mediana 5 vs 8,0 días; $p=0,0013$) (25).

En Francia se estudió el desarrollo de SIM luego de una vacuna ARN mensajero para COVID-19 utilizando los datos del sistema de farmacovigilancia francés en niños entre los 12 a 17 años de edad entre el 15 de junio de 2021 y el 1 de enero de 2022. SIM se definió según los criterios de la OMS y se compararon los casos post vacuna con la tasa de SIM del mismo grupo etario infectados por SARS CoV2. Se reportó una tasa de 1,5 (95%CI [0,8; 2,6]) por 1.000.000 de dosis inyectadas, esto es 2,9 (95%CI [1,5; 5,1]) por 1.000.000 niños vacunados entre 12 y 17 años. En comparación, 113 casos de SIM (95%CI [95; 135]) ocurrieron por cada 1.000.000 niños entre 12–17 años infectados por SARS-CoV-2. El bajo número de casos post vacunación a esta edad en comparación a los que se infectaron apoya la vacunación en el contexto de circulación de SARS CoV2 (26).

En relación con reacciones adversas post vacunación para COVID-19 en niños con historia de SIM, un estudio multicéntrico realizado en EE.UU. reclutó 185 pacientes entre 9,5 y 14,7 años que habían recibido al menos una dosis de vacunas ARN mensajero y demostró que el 90% tenían reacciones leves como dolor en sitio de punción o fatiga. Sólo un 2,2 % requirió evaluación médica, pero ninguno requirió hospitalización. No hubo casos de efectos adversos graves incluidas miocarditis y recurrencia de SIM. Este estudio concluye que es seguro vacunar a los niños a los 90 días post SIM (20,27).

8. Autorización de uso en emergencia de vacunas contra SARS-CoV-2 en Chile para uso pediátrico

Actualmente existen tres vacunas autorizadas para uso en emergencia, para administración en población pediátrica en Chile, formalizadas a través de los siguientes documentos y actos administrativos:

- Resolución Exenta N.º 4122 del 6 de septiembre de 2021: Resuelve solicitud de la central de abastecimiento del sistema nacional de salud (CENABAST) para ampliar el rango etario en la aplicación del producto farmacéutico CoronaVac® suspensión inyectable (vacuna SARS-CoV-2 adsorbida, virión inactivado) “ISP con la colaboración del Comité de Expertos de Evaluación de Vacunas aprobó la extensión de rango etario para la administración de la vacuna “CoronaVac®” de Sinovac desde los 6 años” (28).
- Resolución Exenta N.º 5726 del 30 de noviembre de 2021: Modifica resolución exenta N.º 4122, de fecha 6 de septiembre de 2021, para ampliar el rango etario en la administración del producto farmacéutico CoronaVac® (vacuna SARS-CoV-2 adsorbida, virión inactivado) desde los 3 años de edad (29).
- Reunión 15 diciembre de 2021: “ISP aprobó la vacunación para niños desde los 5 años con la vacuna contra SARS-CoV-2 del laboratorio Pfizer-BioNTech” (30).
- Resolución Exenta N.º 0588 del 3 de febrero de 2022: Resuelve solicitud de la central de abastecimiento del sistema nacional de servicios de salud (CENABAST) para importar según el artículo N.º 99 del Código Sanitario, la vacuna COVID-19 Moderna Spikevax suspensión inyectable (ARN mensajero-1273). “ISP autorizó el uso de emergencia de vacuna ARN mensajero del laboratorio Moderna a partir de los 12 años de edad” (31).
- Resolución Exenta N.º 1536 del 6 de abril de 2022: Resuelve solicitud de la central de abastecimiento del sistema nacional de servicios de salud (CENABAST) para ampliar el rango etario del producto farmacéutico vacuna COVID-19 Moderna Spikevax suspensión inyectable (ARN mensajero-1273) a partir de los 6 años de edad (32).
- Resolución Exenta N.º 3013 del 8 de julio de 2022: Resuelve solicitud de la central de abastecimiento del sistema nacional de servicios de salud (CENABAST) para ampliar el rango etario en la aplicación del producto farmacéutico vacuna COVID-19 Moderna Spikevax suspensión inyectable (ARN mensajero-1273). “ISP aprobó la ampliación del rango etario de la vacuna contra el COVID-19 Moderna Spikevax ARN mensajero-1273 desde los 2 años de edad” (33).
- Resolución Exenta N.º 3825 del 29 de agosto de 2022: Resuelve solicitud de la central de abastecimiento del sistema nacional de servicios de salud (CENABAST) para ampliar el rango etario en la aplicación del producto farmacéutico Coronavac® (Vacuna SARS-CoV-2 adsorbida, virión inactivado) desde los 6 meses de edad (34).
- Resolución Exenta N.º 3826 del 29 de agosto de 2022: Resuelve solicitud de la central de abastecimiento del sistema nacional de servicios de salud (CENABAST) para ampliar el rango etario en la aplicación del producto farmacéutico Vacuna COVID-19 Moderna Spikevax suspensión inyectable (ARN mensajero-1273) desde los 6 meses de edad (35).
- Resolución Exenta N.º 3827 del 29 de agosto de 2022: Resuelve solicitud de Pfizer Chile S.A para importar, bajo el artículo 99º del Código Sanitario, el producto farmacéutico Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech pediátrica (3 mcg/dosis), concentrado para suspensión para inyección (BNT162b2) desde los 6 meses de edad (36).
- Resolución Exenta N.º 5510 del 20 de diciembre de 2022: Resuelve solicitud de la central de abastecimiento del sistema nacional de servicios de salud (CENABAST) para importar según artículo N.º 99 del Código Sanitario, respecto del producto farmacéutico vacuna COVID-19 Moderna

Spikevax bivalente suspensión inyectable (BA.4/BA.5). “En Chile se aprobó el uso de la vacuna bivalente original/ómicron (BA.4/BA.5) del laboratorio Moderna desde los 6 meses para uso en dosis de refuerzo” (37).

9. Comunicación de riesgo

Es de gran relevancia acompañar las estrategias de vacunación con campañas, mensajes y materiales comunicacionales que logren dar respuesta a las dudas de la comunidad, y minimizar la divulgación de mitos relacionados con la seguridad y efectividad de las vacunas, especialmente direccionados al grupo de padres y cuidadores, y guiar las acciones del personal de salud, quienes también están expuestos al fenómeno de infodemia, que puede generar en ellos una distorsión de la percepción de riesgo y minimizar el aporte de las vacunas para el control de la pandemia.

10. Recomendación CAVEI

Los antecedentes expuestos hasta la fecha indican lo siguiente:

- a. El COVID-19 constituye una causa de muerte en niña/os, posiblemente prevenible con vacuna.
- b. La tasa de hospitalización en este grupo es de 470 casos por 100.000 habs., corresponde a una de las más bajas junto con la del grupo de 5 a 17 años con 157 casos por 100.000 habs.
- c. El síndrome inflamatorio multisistémico en niños es de baja ocurrencia en el país; sin embargo, es una condición grave, con riesgo de mortalidad asociado y que en un alto porcentaje requiere de ingreso a unidad de paciente crítico.
- d. La evidencia sobre seguridad e inmunogenicidad de vacunas COVID-19 en menores de 3 años es escasa hasta la fecha. Se cuenta con una publicación de un estudio fase 2-3 de la vacuna contra COVID-19 del laboratorio de Moderna y un estudio de la vacuna BNT162b2 del laboratorio Pfizer BioNtech indicando la eficacia y seguridad de la vacuna en esa población.

Puesto que el CAVEI considera la vacunación de niña/os como un proceso necesario para reducir la morbilidad, SIM y mortalidad por COVID-19 en este grupo, recomienda:

- i. **Incorporar a la población objetivo de inmunizar a la población pediátrica de 6 meses a 2 años 11 meses 29 días, preferentemente con vacunas de plataforma ARN mensajero, en las dosis aprobadas para este grupo de edad.**
- ii. **La implementación de la vacunación en niña/os requiere reforzar la farmacovigilancia en este grupo etario e, idealmente, implementar vigilancia activa. La vigilancia activa requerirá de recursos económicos y humanos adicionales para fortalecer las actividades de farmacovigilancia de vacunas que lidera el Instituto de Salud Pública.**
- iii. **Administrar las vacunas contra COVID en esta población, separadas del resto de las vacunas del PNI hasta tener más datos sobre seguridad y reactogenicidad como también facilitar el monitoreo y la vigilancia de ESAVI.**
- iv. **Es de mayor relevancia continuar recopilando evidencia sobre seguridad y eficacia de vacunas COVID-19 en niños.**
- v. **En el caso de nueva información que lo amerite, esta recomendación será actualizada.**
- vi. **La incorporación de la vacunación para esta población pediátrica debe ir acompañada de una campaña comunicacional dirigida a padres, cuidadores y personal de salud.**

Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización,

CAVEI 20 de febrero 2023

11. Referencias

1. CAVEI - Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización - Chile. Recomendación Del CAVEI sobre La Vacunación Covid-19 En Niños a Partir De Los 6 Años. 2021;(1):1–11. Disponible en: <https://vacunas.minsal.cl/cavei/recomendaciones-cavei/>
2. World Health Organization. Interim statement on COVID-19 vaccination for children [Internet]. 2022 [citado 6 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/11-08-2022-interim-statement-on-covid-19-vaccination-for-children>
3. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Informe Epidemiológico ENFERMEDAD POR SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. Vol. 221, Departamento de Epidemiología Ministerio de Salud de Chile. 2023. Disponible en: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-epidemiologico-covid-19/>
4. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Información solicitada por CAVEI al Departamento de Epidemiología. Datos provisorios al 14 de febrero de 2023. Santiago de Chile; 2023.
5. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 13 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
6. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(4):334–46. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2021680?articleTools=true>
7. Dhar D, Dey T, Samim MM, Padmanabha H, Chatterjee A, Naznin P, et al. Systemic inflammatory syndrome in COVID-19–SISCOv study: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2022;91(6):1334–49.
8. Molloy EJ, Nakra N, Gale C, Dimitriades VR, Lakshminrusimha S. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and neonates (MIS-N) associated with COVID-19: optimizing definition and management. *Pediatr Res*. 2022;(July).
9. 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.
10. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Situación Epidemiológica Síndrome Inflamatorio Multisistémico [Internet]. Santiago de Chile; 2023. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/02/SITUACION-EPIDEMIOLOGICA-SIM-29012023.pdf>
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID Data Tracker [Internet]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services. 2023 [citado 21 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicsovertime>
12. Campbell A, Yousaf A, Melgar M, (CDC). Updates on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Epidemiology, Case Definition, and COVID-19 Vaccination. En Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2022. Disponible en: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2022/callinfo_120822.asp#print
13. Cohen JM, Carter MJ, Cheung CR, Ladhani S. Lower Risk of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With the Delta and Omicron Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022;2–5. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciac553/6631205>

14. Ministerio de Salud de Chile. Ordinario 3514-27/08/2020: Vigilancia de Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico en contexto de pandemia SARS-CoV-2 [Internet]. Santiago de Chile; 2020. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/03/ORD_3514_27_08_2020_Vigilancia_SIM.pdf
15. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Inmunizaciones. Coberturas de vacunación contra SARS-CoV-2 en Chile. Datos provisorios al 27 de enero de 2023. Santiago de Chile; 2023.
16. Sociedad Argentina de Pediatría. Vacunación contra COVID-19 en niños y niñas de 6 meses a 3 años y refuerzo de 3 y 4 años de edad [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/documentos/documentos_vacunacion-contra-covid-19-en-ninos-y-ninas-de-6-meses-a-3-anos-y-refuerzo-de-3-y-4-anos-de-edad-306.pdf
17. Watanabe A, Kani R, Iwagami M, Takagi H, Yasuhara J, Kuno T. Assessment of Efficacy and Safety of mRNA COVID-19 Vaccines in Children Aged 5 to 11 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama Pediatr.* 2023;29(1):28–36.
18. Sacco C, Del Manso M, Mateo-Urdiales A, Rota MC, Petrone D, Riccardo F, et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in children aged 5–11 years in Italy: a retrospective analysis of January–April, 2022. *Lancet* [Internet]. 2022;400(10346):97–103. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01185-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01185-0)
19. 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.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States [Internet]. 2023 [citado 13 de febrero de 2023]. p. 17. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html# covid19-vaccination-misc-misa>
21. 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* [Internet]. 2022;387(18):1673–87. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2209367?articleTools=true>
22. Muñoz FM, Sher LD, Sabharwal C, Gurtman A, Xu X, Kitchin N, et al. Evaluation of BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children Younger than 5 Years of Age. *N Engl J Med.* 2023;621–34.
23. Centro Nacional de Farmacovigilancia. Datos de farmacovigilancia. Información provisorio al 13 de febrero de 2023. Santiago de Chile; 2023.
24. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, Price AM, Orzel AO, et al. BNT162b2 mRNA Vaccination Against COVID-19 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* [Internet]. 2022;1–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35924406/>
25. Nygaard U, Holm M, Hartling UB, Glenthøj J, Schmidt LS, Nordly SB, et al. Incidence and clinical phenotype of multisystem inflammatory syndrome in children after infection with the SARS-CoV-2 delta variant by vaccination status: a Danish nationwide prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2022;6(7):459–65. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-4642%2822%2900100-6>
26. Ouldali N, Leblanc PC, Levy C. Hyper inflammatory syndrome following COVID-19 mRNA vaccine in children: A national post-authorization pharmacovigilance study. *Lancet Reg Heal Eur* [Internet]. 2022;17(1):7323. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666776222000862?via%3Dihub>
27. Elias MD, Truong DT, Oster ME, Trachtenberg FL, Mu X, Jone PN, et al. Examination of Adverse

- Reactions After COVID-19 Vaccination Among Patients With a History of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Netw open* [Internet]. 2023;6(1):e2248987. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2799939>
28. Instituto de Salud Pública. Resolución exenta N°4122-21-Amplia-SINOVAC-a-6-años.pdf [Internet]. Santiago de Chile: Instituto de Salud Pública de Chile; 2021. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/12/Resol-4122-21-Amplia-SINOVAC-a-6-años.pdf>
 29. Instituto de Salud Pública. Resolución exenta N°5726 que Modifica Resolución Exenta N°4122-5995-21-5726 ISP [Internet]. Santiago de Chile: Instituto de Salud Pública de Chile; 2021. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/11/5995-21-5726.pdf>
 30. Instituto de Salud Pública. Reunión vacunas COVID-19: Pfizer-BioNTech desde los 5 años. 15 de diciembre de 2021. En Santiago de Chile; 2021. Disponible en: <https://www.ispch.cl/isp-covid-19/vacunas-covid-19/reunion-vacunas-covid-19-mayores-5-anos/>
 31. Instituto de Salud Pública. Resolución extena N°588. Resuelve solicitud de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (CENABAST) para importar según el artículo N°99 del Código Sanitario la vacuna COVID-19 Moderna Spikevax. 03 de febrero de 2022. [Internet]. Santiago de Chile; 2022. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/02/Res.-N°588.pdf>
 32. Instituto de Salud Pública. Resolución exenta N°1536 Resuelve solicitud de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (CENABAST) para ampliar el rango etario del producto farmacéutico vacuna COVID-19 Moderna Spikevax suspensión inyectable (mRNA-1273). 6 [Internet]. Santiago de Chile; 2022. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/04/2410-22-1536.pdf>
 33. Instituto de Salud Pública. Resolución Exenta N°3013 Resuelve solicitud de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (CENABAST) para ampliar el rango etario en la aplicación del producto farmacéutico vacuna COVID-19 Moderna Spikevax suspensión inyectabl [Internet]. Santiago de Chile; 2022. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/07/609-22-3013.pdf>
 34. Instituto de Salud Pública. Res. Exenta N°3825 Resuelve solicitud de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (CENABAST) para ampliar el rango etario en la aplicación del producto farmacéutico CoronaVac (vacuna SARS-CoV-2, adsorbida, virión inactivado) [Internet]. Santiago de Chile; 2022. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/09/5903-22-3825.pdf>
 35. Instituto de Salud Pública. Resolución Exenta N°3826: Resuelve solicitud de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (CENABAST) para ampliar el rango etario en la aplicación del producto farmacéutico vacuna COVID-19 Moderna Spikevax suspensión inyectab [Internet]. Santiago de Chile; Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/09/609-22-3826.pdf>
 36. Instituto de Salud Pública. Resolución Exenta N°3827: Resuelve solicitud de Pfizer Chile S.A. para importar, bajo el artículo 99° del Código Sanitario, el producto farmacéutico vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech, pediátrica (3 mcg/dosis), concentrado para suspensión para inyección (BNT [Internet]. Santiago de Chile; Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/09/6312-22-3827.pdf>
 37. Instituto de Salud Pública. Resolución Exenta N°5510: Resuelve solicitud de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (CENABAST) para importar según artículo N°99 del Código Sanitario, respecto del producto farmacéutico vacuna COVID-19 Moderna Spikevax [Internet]. Santiago de Chile; 2022. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/12/8860-22-5510.pdf>