

Vacunación COVID-19 en la edad pediátrica

Ana Isabel Dacosta Urbieta, Fernando Caamaño Viñas, Carmen Rodríguez-Tenreiro, Irene Rivero Calle, Federico Martín-Torres

1. Servicio de Pediatría (www.serviciodepediatriasantiago.es), Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela

2. Grupo de Genética, Vacunas, Infecciones y Pediatría (GENVIP), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Universidad de Santiago, Santiago de Compostela,

3. Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud en Seguridad Vacunal, Santiago de Compostela

Potencial conflicto de intereses

FM-T ha recibido honorarios de Biofabri, GSK, Pfizer Inc, Sanofi Pasteur, MSD, Seqirus, Novavax y Janssen como asesor, consultor, o ponente fuera del objetivo del presente trabajo. FM-T ha trabajado como investigador principal en ensayos clínicos promovidos por las compañías farmacéuticas arriba mencionadas y además Ablynx, Regeneron, Roche, Abbott and MedImmune, siendo todos los honorarios pagados a la institución. AIDU ha participado como subinvestigador en ensayos clínicos de vacunas de Ablynx, Abbot, Seqirus, Sanofi Pasteur MSD, Sanofi Pasteur, Wyeth, Merck, Pfizer, Roche, Janssen, Medimmune, Novavax, Novartis y GSK, siendo todos los honorarios pagados a la institución.

Financiación

FM-T recibe soporte para la realización de sus actividades de investigación de el Instituto de Salud Carlos III (Proyecto de Investigación en Salud, Acción Estratégica en Salud): Fondo de Investigación Sanitaria (FIS; PI070069/PI1000540/PI1601569/PI1901090) del plan nacional de I+D+I and 'fondos FEDER' y Proyectos GaIN Rescata-Covid_IN845D 2020/23 (GAIN, Xunta de Galicia).

Resumen

La pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 ha supuesto un reto global que ha cambiado nuestras vidas. La vacunación ha marcado un punto de inflexión, demostrando una elevada efectividad en la prevención de formas graves de COVID-19, fundamentalmente reduciendo hospitalización y muerte asociadas a la infección. La estrategia de vacunación en un contexto de limitación en el número de dosis

disponibles ha priorizado los grupos más vulnerables y esenciales. Dado que los niños no han sido un grupo especialmente afectado por la pandemia, no se contempla la vacunación de los mismos hasta que finalice la campaña en el resto de grupos etarios, y una vez que dispongamos de los datos adecuados de seguridad e inmunogenicidad de la utilización de vacunas frente a COVID-19 en estas edades. Tampoco está claro cuáles son los grupos de riesgo dentro de la edad pediátrica que podrían beneficiarse. Además, los pacientes pediátricos no parecen actuar de reservorio como ocurre con la gripe. Algunas de las vacunas actualmente comercializadas ya han empezado a probarse en la edad pediátrica y se han autorizado en pacientes de 12-16 años. Se están poniendo en marcha en todo el mundo ensayos clínicos en población menor de 12 años para que este segmento de la población pueda vacunarse. En cualquier caso, la ansiada inmunidad de grupo frente al SARS-COV-2 pasa por la vacunación de los niños, de otro modo dejaríamos sin vacunar al 25% de la población mundial y generaríamos un reservorio específico para la evolución del virus.

Introducción

En Octubre de 2019, en la ciudad China de Wuhan, surgieron una serie de casos de síndrome de distrés respiratorio agudo causado por un nuevo tipo de coronavirus (SARS-CoV-2)¹. La información inicial estaba centrada en los síntomas respiratorios de la enfermedad como neumonía y distrés respiratorio, pero pronto aparecieron los primeros artículos en los que se describía un síndrome más complejo, con afectación multisistémica, fenómenos inflamatorios y tromboembólicos^{2,3}. Este síndrome causado por el coronavirus SARS-CoV-2

recibe el nombre de COVID-19.

El día 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS), decretó la situación de pandemia dado el importante incremento del número de casos de coronavirus SARS-CoV-2 y la afectación de más de 100 países⁴. Tras la declaración de pandemia, numerosos países, incluida España, tomaron medidas para limitar los contagios como el cierre de la actividad económica no esencial⁵, el uso obligatorio de la mascarilla fuera del domicilio⁶, o la imposición de un toque de queda⁷. Estas medidas han tenido un gran impacto a nivel económico, social y psicológico en la población. A pesar de los múltiples intentos para “convivir con el virus”, la única solución viable para recuperar la vida previa a la pandemia, pasa por la vacunación de un gran porcentaje de la población buscando la inmunidad colectiva o de rebaño.

COVID-19 en el paciente pediátrico

La población pediátrica no se ha visto tan afectada por el SARS-CoV-2 de forma directa como ha ocurrido con los adultos. La mayoría de los niños que contraen el virus pasan la enfermedad sin síntomas o con síntomas respiratorios leves como tos y rinorrea. Sólo en aquellos pacientes menores de un año parece haber un riesgo aumentado de complicaciones como neumonía o dificultad respiratoria⁸. Esta presentación asintomática o paucisintomática puede haber provocado que el riesgo de infectarse de los pacientes pediátricos se haya infraestimado, ya que sólo se indican los test diagnósticos en personas sintomáticas o con un contacto de riesgo⁹. Es decir, probablemente los niños se infectan con la misma frecuencia que los adultos, pero su impacto clínico es mucho menor, y las pruebas diagnósticas que realizamos insuficientemente sensibles.

Los niños tampoco parecen actuar como transmisores principales de la enfermedad. La mayoría de casos detectados aparecen dentro de una misma familia siendo los padres u otro adulto conviviente el caso índice, es decir, el paradigma habitual es la transmisión del adulto al niño. Se cree que, a diferencia de otros virus como el de la gripe, los niños no actúan como transmisores esenciales. Por tanto, medidas como

el cierre de las escuelas no tendrían efectos sobre el control de la pandemia pero sí consecuencias deletéreas para los niños, tanto sobre su educación y sus derechos, como sus relaciones sociales¹⁰.

Tampoco parece estar claro cuáles son los grupos de riesgo pediátrico para padecer formas más graves de COVID-19 o secuelas a largo plazo. En un estudio realizado en Reino Unido, se estudió a una cohorte de 1490 niños con inmunodeficiencia, tratamiento inmunosupresor, enfermedad oncohematológicas o problemas respiratorios sin encontrarse casos de SARS-CoV-2 entre los participantes¹¹ por lo que no parecen más susceptibles a infectarse. En otro artículo se describe una cohorte de 94 pacientes con inmunodeficiencias primarias tanto niños como adultos y se observaron 2 muertes en el grupo pediátrico. Pero analizando las causas, uno de los pacientes falleció por sepsis nosocomial y el otro fallecido presentaba una enfermedad injerto contra huésped grave por lo que no es sencillo estimar el grado contribución de la infección por SARS-CoV-2 en el desenlace. A pesar de todo, parece que los pacientes pediátricos con inmunodeficiencia podrían tener un riesgo mayor de complicaciones¹². En cuanto al asma infantil, no está clara clara la relación, ya que no se observa un mayor número de complicaciones entre estos pacientes¹³.

En otro estudio realizado en pacientes pediátricos¹⁴, se vio que entre los factores de riesgo de complicaciones en niños que condicionen ingreso son: edad menor de 3 años, mayores de 20 años, antecedente personal del prematuridad, comorbilidades (obesidad, diabetes, inmunodeprimidos, enfermedades gastrointestinales, diabetes y asma) y ascendencia hispana. Entre los riesgos para ingresar en UCI están el antecedente de apnea obstructiva del sueño y elevación de la proteína C reactiva. Sin embargo, este estudio fue realizado únicamente en 454 pacientes por lo que se necesitan estudios a mayores para validar estos resultados.

Es necesario mencionar que en algunos pacientes pediátricos se ha descrito una nueva entidad conocida como síndrome inflamatorio post-COVID¹⁵ también llamado PIMS-TS (pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated

with SARS-CoV-2) y MISC (Multisystem inflammatory síndrome in children). Estos pacientes pediátricos presentan un síndrome inflamatorio similar a la enfermedad Kawasaki, tras haber padecido recientemente COVID habitualmente de forma asintomática o paucisintomática. En la mayoría de los casos los pacientes presentan una adecuada recuperación posterior y el riesgo de aneurisma coronario parece similar al de los pacientes con enfermedad de Kawasaki clásica. Debido al escaso número de pacientes en los que se ha descrito esta complicación, es necesario continuar recabando más información sobre estos pacientes. Sin embargo, y a pesar de su baja incidencia (2 casos / 100.000 menores de 21 años), es un cuadro con complicaciones graves en al menos el 10% y una mortalidad que puede alcanzar el 2-4% de los casos.

En resumen, los pacientes pediátricos no han sido un grupo especialmente golpeado por la pandemia, no parecen actuar como reservorio de la enfermedad tal como sucede con otros virus como la gripe y tampoco están claro cuáles son los grupos prioritarios de vacunación dentro de los menores de edad. Por todo ello, es previsible que sean el último grupo en vacunarse. Incluso desde la OMS¹⁶ se ha solicitado que en lugar de vacunar a la población pediátrica, los países occidentales donen sus dosis a COVAX para vacunar globalmente a los grupos más prioritarios, algo que sin duda es clave. Ahora bien, no podemos dejar a los niños atrás. Primero porque el riesgo aunque menor, no es cero. Segundo porque su papel en la transmisión aunque es menor, no podemos despreciarlo. Y tercero, porque no vacunar a la población pediátrica supondría dejar sin vacunar al 25% de la población mundial, lo que impediría alcanzar la inmunidad de grupo y además convertiría a los niños en el reservorio natural del virus, donde podrían seguir infectando y evolucionando, para eventualmente generar nuevas variantes con ventajas biológicas o capacidad para evadir la respuesta inmune naturalmente adquirida u obtenida mediante vacunación.

Vacunas de COVID-19

En Noviembre de 2020, la compañía farmacéutica Pfizer anunció que habían desarrollado una vacuna eficaz frente a

SARS-CoV-2. Otras compañías anunciaron posteriormente sus propias vacunas. Actualmente en la Unión Europea la EMA ha concedido autorización de emergencia a 4 vacunas: Comirnaty® (Pfizer-BioNTech), Vaxzevria® (Astra Zeneca), Covid-19 vaccine moderna (Moderna) y Covid-19 vaccine Janssen (Janssen) cuyas características se reseñan en los próximos apartados y están resumidas en la tabla I.

Comirnaty® (Pfizer-BioNTech)

Esta vacuna se basa en la tecnología del ARNm siendo junto con la vacuna de moderna la primera vacuna de ARNm que se administra a gran escala¹⁸. El ARNm que contiene la vacuna se transcribe en las células dando lugar a la proteína S (Spike) de SARS-CoV-2. La vacuna se administra mediante dos dosis separadas 21 días entre sí y tiene una eficacia del 95 % IC95% (90,3-97,6) en la prevención de COVID-19 grave. En cuanto a la efectividad¹⁹ de la vacuna, tras la vacunación masiva en Israel, días tras la primera dosis se observó una efectividad del 46 % IC95% (40-51) en prevenir la infección documentada por SARS-CoV-2; del 57 % IC95% (50-63) en prevenir la enfermedad sintomática; del 74 % IC95% (56-86) en prevenir la hospitalización y 62 % IC95% (39-80) en prevenir la enfermedad grave. Tras administrar la segunda dosis esos porcentajes se elevaban y así, a los 14 días de administrar la segunda dosis los datos eran los siguientes: prevención de infección documentada 92 % IC95% (88-95); de enfermedad sintomática 94 % IC95% (87-98); de hospitalización 87 % IC95% (55-100) y enfermedad grave 92 % (75-100).

Recientemente la compañía ha publicado los resultados preliminares de su estudio en población pediátrica de 12 a 15 años²⁰. Todavía no se han publicado los detalles del ensayo clínico pero la compañía afirma que tiene un 100 % de eficacia al presentarse 18 casos de COVID-19 en el grupo placebo frente a 0 casos en el grupo de la vacuna. La FDA ha concedido autorización de emergencia para su uso en esta franja de edad y se espera que la EMA lo haga de forma inminente. Se prevé que se realicen ensayos clínicos en menores de 12 años, en el que participaremos diferentes centros españoles, y cuyos resultados conoceremos este mismo año.

Covid 19 vaccine – mRNA 1233 (Moderna)

La vacuna de Moderna se basa en el mismo principio que la vacuna de Pfizer, es una vacuna de ARNm que codifica la proteína S del SARS-CoV-2. Se administra en dos dosis separadas 28 días entre sí y tiene una eficacia del 94% IC95%(89,3-96,8)²¹. En cuanto a la efectividad, en un estudio realizado en personal sanitario vacunado con Comirnaty® o Moderna se observó una efectividad del 82% IC95%(74-87) a los 14 días de la segunda dosis en prevenir la COVID-19 (definida como positividad en PCR o test de antígeno o sintomatología compatible con COVID-19). Tras la segunda dosis la efectividad se situaba en un 94% IC95%(87-97)²².

Al igual que Pfizer, Moderna también ha iniciado sus ensayos en población pediátrica mayor de 12 años anunciando que la vacuna tiene un 96% de eficacia²³, pendiente de la publicación de los resultados definitivos del ensayo. Se han iniciado también ensayos en pacientes de 6 meses a 12 años²⁴.

Vaxzevria® (Astra-Zeneca)

La vacuna Vaxzevria, fabricada por Astra Zeneca, se basa en la tecnología de los vectores virales. Emplea un vector viral modificado (adenovirus) para que exprese la proteína S de SARS-CoV-2. La eficacia de la vacuna es controvertida, inicialmente la compañía anunció una eficacia del 79%²⁵ pero, posteriormente, desde el instituto NIAD, dependiente del NIH se reclamó información adicional a la compañía ya que parecía que esa cifra se basaba en datos desactualizados. Finalmente la compañía anunció una eficacia del 76% IC95%(68-82)²⁶. Si a eso se unen los retrasos en la entrega de vacunas y la asociación de la vacu-

na con casos de trombopenia y trombosis de senos venosos, se comprende por qué esta vacuna no goza de gran popularidad entre el público general.

En cuanto a la efectividad²⁷ de la vacuna, en un estudio realizado en pacientes mayores de 70 años se observó una efectividad de la vacuna del 60% IC95%(41-73) que aumenta al 73% IC95%(27-90) a partir del día 35 en prevención de enfermedad sintomática.

Los ensayos en población pediátrica²⁸ se encuentran pausados en el momento actual tras establecerse la potencial relación entre la aparición de trastornos de la coagulación asociados a trombocitopenia, y la administración de la vacuna.

Covid-19 vaccine (Ad26.COVS.2) (Janssen)

La vacuna de Janssen²⁹ también se basa en la tecnología de vectores virales. Al igual que Vaxzevria®, emplea como vector un adenovirus modificado para que exprese la proteína S. A diferencia de las vacunas anteriores, se administra en una única dosis lo que la hace especialmente atractiva para ciertos sectores de la población como personas sin hogar, presos, marinos o personas con dificultades para salir de su domicilio. La eficacia de la vacuna en la prevención frente a la enfermedad por SARS-CoV-2 moderada/grave es del 66,9% IC95%(59-73,4). En cuanto a la efectividad. Debido a que esta vacuna ha sido la última en recibir autorización de emergencia, no hay disponibles por el momento datos de efectividad.

La compañía ha previsto iniciar en los próximos meses ensayos clínicos con la vacuna en población adolescente y pediátrica³⁰.

Tabla I. - Resumen de las características principales de las vacunas frente a COVID-19 disponibles en España (adaptado de referencia 31)

Nombre	Tecnología	Pauta	Eficacia*	Efectividad*
Comirnaty® (Pfizer-BioNTech)	ARNm	2 dosis	95 % IC95%(90,3-97,6)	94 % IC95% (87-98)
mRNA1233 Moderna	ARNm	2 dosis	94 % IC95%(89,3-96,8)	94 % IC95%(87-97)
Vaxzevria® (Astra-Zeneca)	Vector viral	2 dosis	76 % IC95%(68-82)	73 % IC95%(27-90)
Ad26.COVS.2 (Janssen)	Vector viral	1 dosis	66,9 % IC95%(59-73,4).	desconocida

* Los datos de eficacia y efectividad se han calculado de forma diferente en cada vacuna. Consultar el texto para más información

Conclusiones

La pandemia causada por el SARS-CoV-2 tiene un punto de inflexión en la vacunación. Por ahora, no existe ninguna vacuna autorizada en menores de 12 años aunque tanto Pfizer como Moderna han iniciado ensayos clínicos en esa franja de edad y se espera de Janssen lo haga en los próximos meses. Una vez se hayan completado estos estudios se dispondrá de la información necesaria para iniciar la vacunación en este grupo de edad.

En la estrategia de vacunación, los niños no constituyen un grupo prioritario al no estar particularmente afectados, no jugar un papel clave en la transmisión, ni existir grupos de alto riesgo bien identificados. Existen además consideraciones éticas a la hora de iniciar la vacunación en niños y adolescentes en países desarrollados cuándo en los países en vías de desarrollo todavía no se ha vacunado a los grupos más vulnerables. La pandemia sólo puede contenerse si se actúa de forma global y actuando según el principio de justicia distributiva. Sin embargo, los niños no pueden quedar atrás, porque el riesgo no es cero, también pueden padecer y transmitir la infección, y sobre todo porque sin la vacunación infantil la interrupción de la transmisión es difícilmente alcanzable, además de convertirse en el reservorio natural de la infección.

Por último, a pesar de que los niños no son un grupo especialmente golpeado por el SARS-COV-2 como agente infeccioso, si que están sufriendo graves consecuencias por el "covid-centrismo": descenso no anticipado en las coberturas vacunales, despriorización en las estrategias de salud, o interferencias significativas en su educación y sus relaciones sociales, son algunas de ellas. Más que nunca, los profesionales de la pediatría debemos ser los garantes de la salud de los niños, para evitar consecuencias que trasciendan incluso a la propia pandemia.

Bibliografía

1. Zhu. N, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-733 DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, Chi-

- na. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299
3. Wang Y. et al. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 2020 Mar 29 : 10.1002/jmv.25748. doi: 10.1002/jmv.25748
4. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. [Internet] Consultado el 25 de Abril de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. Ley 2/2021, de 29 de marzo, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Boletín Oficial del Estado num 76. (30 de marzo de 2020)
6. Orden SND/422/2020, de 19 de mayo, por la que se regulan las condiciones para el uso obligatorio de mascarilla durante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Boletín Oficial del Estado núm. 142. (20 de mayo 2020)
7. Real Decreto 926/2020, de 25 de octubre, por el que se declara el estado de alarma para contener la propagación de infecciones causadas por el SARS-CoV-2. Boletín Oficial del Estado núm. 282. (25 de octubre de 2020)
8. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55:2565-2575
9. Mehta NS et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2469-2479
10. Spielberger BD. et al. Intra-household and close-contact SARS-CoV-2 transmission among children – a systematic review. *Front Pediatr* 2021; 9: 613292
11. Shaunak M et al. COVID-19 symptom surveillance in immunocompromised children and young people in the UK: a prospective observational cohort study. *BMJ Open* 2021; 11:e044899
12. Meyts I. et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147:520-531
13. Laerte Boechat J. et al. COVID-19 and pediatric asthma: clinical and management challenges. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18:1093
14. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J et al. Risk factors for severe COVID-19 in children. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40:e137-e145
15. Diorio C et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest* 2020; 130:5967-5975

16. BBC NEWS. Covid: Delay child vaccinations and share jabs with Covax, says WHO. 14 de mayo 2021. [Internet] Consultado el 18 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/world-57114734>
17. Pfizer. Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study. [Internet] Consultado el 22 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against>
18. Polack FP et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383:2603-2615
19. Dagan N. et al. BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021; 384:1412-1423
20. Pfizer. Pfizer-BioNTech Announce Positive Topline Results of Pivotal COVID-19 Vaccine Study in Adolescents. [Internet] Consultado el 23 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-biontech-announce-positive-topline-results-pivotal>
21. Baden LR et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384:403-416
22. Pilishvili T et al. Vaccine effectiveness among healthcare personnel study team. Interim estimates of vaccine effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 vaccines among health care personnel - 33 U.S. Sites, January-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:753-758
23. AAP News. Moderna reports COVID-19 vaccine for teens safe, effective [internet] Consultado el día 23 de Mayo de 2021. Disponible en: <https://www.aapublications.org/news/2021/05/06/moderna-covid-vaccine-teens-050621>.
24. Moderna. Moderna announces first participants dosed in phase 2/3 study of COVID-19 vaccine candidate in pediatric population. Consultado el 23 de mayo de 2021. Disponible en: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-first-participants-dosed-phase-23-study-0/>
25. Mallapaty S, Callaway E. What scientists do and don't know about the Oxford-AstraZeneca COVID vaccine. *Nature* 2021; 592:15-17
26. Astra Zeneca. AZD1222 US Phase III primary analysis confirms safety and efficacy. [Internet]. Consultado el 23 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd1222-us-phase-iii-primary-analysis-confirms-safety-and-efficacy.html>
27. Lopez Bernal J et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 2021; 373:n1088
28. BBC. Covid: Child jabs halted in trial as adult clot link probed. [Internet] Consultado el 23 de mayo. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/uk-57214596>
29. Sadoff J et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021 Apr 21. doi: 10.1056/NEJMoa2101544. Epub ahead of print. PMID: 33882225.
30. Janssen. Johnson & Johnson expands phase 2a clinical trial of COVID-19 vaccine candidate to include adolescents. [Internet] Consultado el 23 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-expands-phase-2a-clinical-trial-of-covid-19-vaccine-candidate-to-include-adolescents>
31. Dacosta A, Rivero-Calle I, Gomez Rial J, Martín-Torres F. Vacunas frente al SARS-CoV-2: actualización práctica. *Pediatr Integral* 2020; 24:494-501

