

VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19 EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

VACCINATION AGAINST COVID-19 IN A PEDIATRIC POPULATION

Ortiz Arrova Jénesis Nadinne¹, Arráiz de Fernández Carolina²

Resumen

El objetivo de esta investigación es determinar la vacunación contra la COVID-19 en la población infantil. Este estudio es cuantitativo, descriptivo, transversal y prospectivo; y se aplicó a la población pediátrica de la parroquia Pinguili del cantón Mocha, provincia del Tungurahua, Ecuador. La población estuvo constituida por niños mayores de 1 año hasta 14 años, que recibieron la vacuna contra la COVID-19. Aplicando la fórmula de población finita, con margen de error de 5 e índice de confiabilidad de 95 se obtuvo una muestra significativa de 172 pacientes. El instrumento de recolección fue la "Ficha de Notificación de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización" del Ministerio de Salud de Argentina. Los resultados mostraron un predominio de niños inmunizados entre las edades de 10 a 14 años que corresponden a un 52 %. La vacuna más utilizada fue la fabricada por la farmacéutica Sinovac (59 % de los casos). La reacción adversa más frecuente fue el dolor, mientras que se evidenció una combinación de reacciones adversas sistémicas en varios niños de las cuales la fiebre fue la más frecuente. No hubo enfermedad atribuible a la vacunación contra la COVID-19. De manera contraria se evidenció una mejoría espontánea de la sintomatología de los efectos adversos ocasionados por la vacunación en todos los casos. Se concluye que la mayoría de la población pediátrica ha sido inmunizada con la vacuna contra la COVID-19 y los efectos adversos locales y sistémicos se resolvieron espontáneamente sin necesidad de medicación especializada.

Citar como:

Ortiz J, Arráiz C.
Vacunación contra la
COVID-19 en una
población pediátrica. Rev.
Recien. 2023; 12(1).

Correspondencia:

Arráiz de Fernández
Carolina
ca.arraiz@uta.edu.ec

Recibido: 25/08/2022
Aprobado: 07/09/2022
En línea:

Palabras clave: Vacunación, Población infantil, Inmunización, Efectos Adversos.

Abstract

The aim of this research is to determine the vaccination against COVID-19 in a child population. This study is quantitative, descriptive, cross-sectional and prospective; and it was applied to the pediatric population of the Pinguili parish of the Mocha canton, province of Tungurahua, Ecuador. The population consisted of children over 1 year old up to 14 years old, who received the vaccine against COVID-19. Applying the finite population formula, with a margin of error of 5 and a reliability index of 95, a significant sample of 172 patients was obtained. The collection instrument was the "Notification Form for Events Supposedly Attributable to Vaccination or Immunization" of the Ministry of Health of Argentina. The results showed a predominance of immunized children between the ages of 10 to 14 years, corresponding to 52%. The most widely used vaccine was the one manufactured by the pharmaceutical company Sinovac (59% of cases). The most frequent adverse reaction was pain, while a combination of systemic adverse reactions was seen in several children of which fever was the most frequent. There was no illness attributable to vaccination against COVID-19. On the contrary, a spontaneous improvement of the symptomatology of the adverse effects caused by vaccination was evidenced in all cases. It is concluded that the majority of the pediatric population has been immunized with the COVID-19 vaccine and the local and systemic adverse effects resolved spontaneously without the need for specialized medication.

Keywords: Vaccination, Child population, Immunization, Adverse Effects.

¹ ORCID ID: 0000-0002-5589-2224.

Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Estudiante de Enfermería, Ambato - Ecuador
jortiz5114@uta.edu.ec

² ORCID ID: 0000-0002-3302-4274.

Docente de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
ca.arraiz@uta.edu.ec

1. Introducción.

A finales del año 2019, se registró en China un alto número de personas contagiadas por un coronavirus, ahora denominado Sars-CoV-2. El salto ocasional del virus de un animal a un humano es bastante común entre estos tipos de virus y podría ser la etiología de la COVID-19 (1). Según la Organización Panamericana de la Salud a finales de 2021 se notificó 260.547.965 casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global, incluyendo 5.195.833 defunciones. El 37,1 % de los casos y 45,2 % de las defunciones a nivel mundial se reportaron en la región de las Américas (1). Para el mismo año, en el Ecuador se registró más de 35 mil personas fallecidas a causa de la COVID-19, representando el 4,3 % de la mortalidad total (2).

Debido a que aún no se conoce un tratamiento específico contra la COVID-19, la vacunación masiva con vacunas que cumplan los requisitos científicos es la única esperanza de volver a una normalidad verdadera (2,3). En el Ecuador, más de 200 mil personas, entre 12 a 15 años, ya están vacunadas con una primera dosis y más de 80 mil con una segunda dosis, y se pretende llegar al 100 % de los niños a finales del 2022. A su vez, se ha iniciado la vacunación en niños de 2 a 4 años y se garantiza la reserva de vacunas suficientes para concluir con la misma (4).

La COVID-19 propicia indicios respiratorios agudos de tipo severo y los contagios de la enfermedad se evidencian en toda la población sin restricciones de edad; sin embargo, en China, el porcentaje de niños que se vieron afectados por el virus fue alrededor del 2 % en los inicios de la pandemia (5), observándose que los niños experimentaban síntomas más leves en comparación con los adultos.

Existen numerosas hipótesis para entender las razones de la baja prevalencia de casos de COVID-19 en niños y de su cuadro clínico más leve en niños que en los adultos. En el estudio realizado por Curtis & Zimmermann se menciona que la presencia de una enfermedad grave aumenta con la edad avanzada, razón por la cual se presentan síntomas muy leves o casos asintomáticos en niños y por ende existe menos probabilidad de que se busque ayuda médica en el tratamiento de la misma (6).

Por otro lado, Balasubramanian (7), enuncia que los niños contraen varias enfermedades virales de las vías respiratorias, incluidos los coronavirus que causan un simple resfriado, también se ha sugerido que las infecciones de otros coronavirus ofrecerían resistencia a los niños, lo que los hace menos vulnerables a la enfermedad por el SARS-CoV-2. Esta peculiaridad puede deberse a la protección o inmunidad dada por otros tipos de enfermedades pasadas de coronavirus o a

una cobertura vaga de otras infecciones respiratorias. La coinfección con otro agente también podría producir una competencia entre el agente y el SARS-CoV-2 y reducir su reinfección y, por lo tanto, provocar una enfermedad más leve.

La vacunación contra la COVID-19 ha mostrado su eficacia en la disminución de enfermedades, hospitalizaciones y fallecimientos. Además, tienen beneficios tanto para el paciente pediátrico como para la comunidad, a nivel individual, reduce los riesgos de contraer una infección grave y a nivel colectivo evita la transmisión de la enfermedad y la aparición de nuevas variantes. Sin embargo, existen desafíos significativos, incluido el respaldo de los organismos administrativos y la accesibilidad a las dosis de vacunas en todas las naciones (8).

Los principales datos clínicos prediagnósticos que se evidencian en pacientes pediátricos son fiebre y tos; y en un menor grado se pueden presentar vómitos, diarrea, congestión nasal y fatiga. El 42 % de los casos pueden presentar un cuadro clínico asintomático y el 3 % requiere hospitalización, según lo describe Leblebicioglu et al. (9).

La vacunación es la técnica de inmunización general más eficaz frente a la pandemia COVID-19. Por años las vacunas han protegido a los niños y han disminuido la propagación de enfermedades a familias y

comunidades; pero tomando en cuenta la poca incidencia de la COVID-19 en niños pequeños, la salud inmunológica se convierte en pieza fundamental (10).

En la actualidad existen vacunas con una eficiencia comprobada mayor al 50 % para la prevención o inmunización contra la COVID-19 (Tabla 1).

A nivel nacional el Ministerio de Salud Pública del Ecuador es el organismo encargado de la vacunación, la elaboración y aplicación de los lineamientos de operación en los diferentes esquemas de vacunación contra el virus SARS-CoV-2.

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ha aprobado el uso de 4 vacunas diferentes para el proceso de inmunización, dentro de las cuales se encuentran la vacuna BNT162b2 de la farmacéutica Pfizer (EE.UU y Alemania) que se utiliza en niños mayores de 12 años en un lapso de aplicación de 21 a 84 días y la vacuna Corona-Vac de la farmacéutica Sinovac (China) aplicada en niños desde los 3 años, en un lapso de aplicación de 28 a 42 días. Las dos vacunas mencionadas tienen un esquema de prioridad de 2 dosis y son aplicadas por vía intramuscular (10).

A nivel nacional la vacunación es gratuita y actualmente forma parte de la principal estrategia para la prevención de la COVID-19. A nivel pediátrico se efectuó la vacunación en Unidades académicas del

Ministerio de Educación y en establecimientos de salud públicos y privados mediante una programación en base a la disponibilidad de insumos y personal. En este contexto, los padres son los encargados de acudir a la inmunización junto a sus hijos, por lo que el presente trabajo tiene como finalidad de determinar la vacunación contra la COVID-19 en la población infantil, con respecto a la asociación con efectos adversos o enfermedad con secuelas graves.

Al mismo tiempo, este estudio contribuyó a la vacunación oportuna en niños, ya que difundió información relacionada con los beneficios de la vacunación y los escasos riesgos que supone la misma, logrando un enfoque preventivo contra la COVID-19 en la población infantil.

Tabla 1 Principales vacunas contra el COVID-19 (9)

% EP	Vacuna	Laboratorio Farmacéutico	Edad (años)
100	BNT162b2	Pfizer/BioNTech	12-15
90	BNT162b2	Pfizer/BioNTech	5-11
100	BBIBP-CorV	Sinopharm	3-17
98	CTII-nCoV	Cansino	6-17
96	CoronaVac	Sinovac	3-17
98	ARNm-1273	Moderna	12-17

%EP: Porcentaje de eficacia preliminar

Fuente: Rodríguez-Morales AJ, León-Figueroa DA, Romaní L, McHugh TD, Leblebicioglu H. Vaccination of children against COVID-19: the experience in Latin America. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2022 Mar 25; 21(1):14. doi: 10.1186/s12941-022-00505-7. PMID: 35337354; PMCID: PMC8949833 (9).

2. Métodos.

Se realizó un estudio cuantitativo, descriptivo, transversal y prospectivo (11), lo que permitió conocer los diferentes aspectos relacionados con la vacunación contra la COVID-19 en la población pediátrica. El estudio fue realizado entre los meses de noviembre 2021 y abril 2022.

La población estuvo constituida por 309 niños mayores de 1 año hasta los 14 años, de la parroquia Pinguili del cantón Mocha, provincia de Tungurahua, Ecuador (12), quienes recibieron la vacuna contra la COVID-19. Para el cálculo de la muestra representativa (13) se aplicó la fórmula de población finita, con un margen de error de 5 e índice de confiabilidad de 95, según:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

$$n = \frac{309 * 1.96^2 * 0.05 * 0.95}{0.05^2 * (309 - 1) + 1.96^2 * 0.05 * 0.95}$$

$$n = 172$$

Donde:

N = Total de la población (12)
 Z_{α} = La confianza es del 95 % equivalente al 1.96
 p = proporción esperada en este caso 5 % que equivale al 0,05
 $q = 1 - p$ (1-0,05 = 0,95)
 d = precisión (precisión utilizada = 5 %)

Después de aplicar la fórmula anterior, con N = 309 niños, se obtuvo una muestra representativa de 172 niños.

Para la recolección de los datos se utilizó un instrumento tipo formulario (14). Dicho instrumento se conoce como la “Ficha de Notificación de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización” del Ministerio de Salud de Argentina (15) que consta de 14 ítems con una estructura cerrada de manera que las personas respondan concretamente a cada una de ellas. Para el análisis de los resultados se utilizó el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics 25.0 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

3. Resultados

Según los datos obtenidos en la investigación podemos evidenciar que el rango de niños inmunizados que más predomina es de 10 a 14 años que corresponde al 52 % y que hay una correlación positiva entre la edad del niño con la tasa de vacunación (Figura 1).

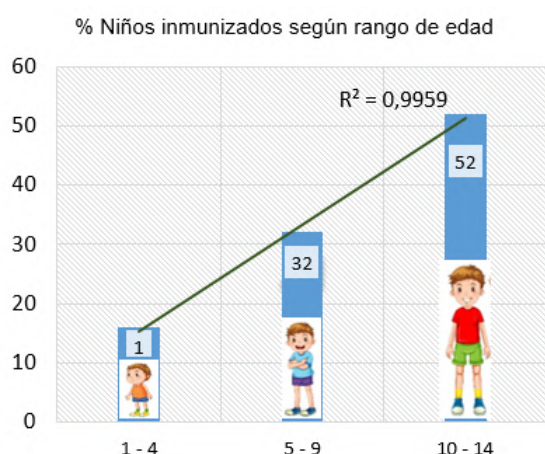
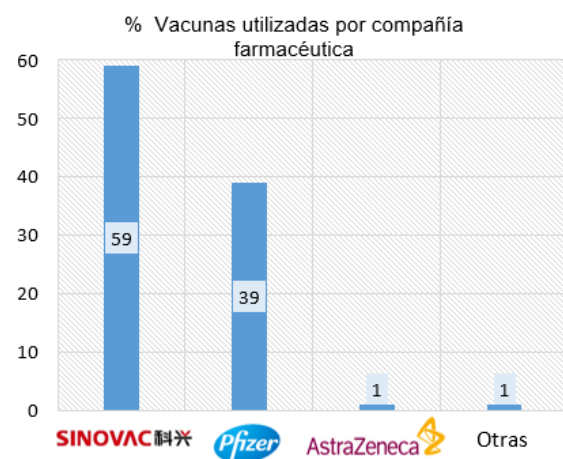


Figura 1 Distribución de niños inmunizados contra el virus de la COVID-19 según rango de edad.

Esta investigación tuvo en consideración los principios éticos de la Declaración de Helsinki, donde se señala que las investigaciones médicas en seres humanos siempre deben ir acompañadas de un consentimiento informado, el cual debe ser firmado una vez que el sujeto acepta participar en la investigación y puede desistir cuando lo decida, respetando la confidencialidad; y está basado en los 4 principios éticos principales: el respeto por las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia (16)

Respecto a la administración de las vacunas en el Ecuador, se observó que la vacuna más utilizada en la inmunización pediátrica fue la elaborada por la compañía farmacéutica Sinovac (59 %), seguida por la vacuna elaborada por Pfizer (39 %) (Figura 2).

En relación con la distribución de las reacciones adversas locales y sistémicas atribuibles a la vacuna contra la COVID-19, se observó una mayor frecuencia de reacciones locales como el dolor en el lugar de aplicación, con 110 casos (Figura 3). Además, existió una combinación de reacciones adversas sistémicas en varios niños, siendo la fiebre la más frecuente, con 104 casos (Figura 4).



Finalmente, se encontró que ninguno de los niños presentó alguna enfermedad que guarde relación con alguna enfermedad atribuible a la vacunación contra la COVID-19; además, el 100 % de los niños vacunados tuvieron una mejoría espontánea de la sintomatología de los efectos adversos de la vacunación (Tabla 2).

Figura 2 Distribución de las vacunas utilizadas en la inmunización de niños contra la COVID-19 según compañía farmacéutica fabricante.

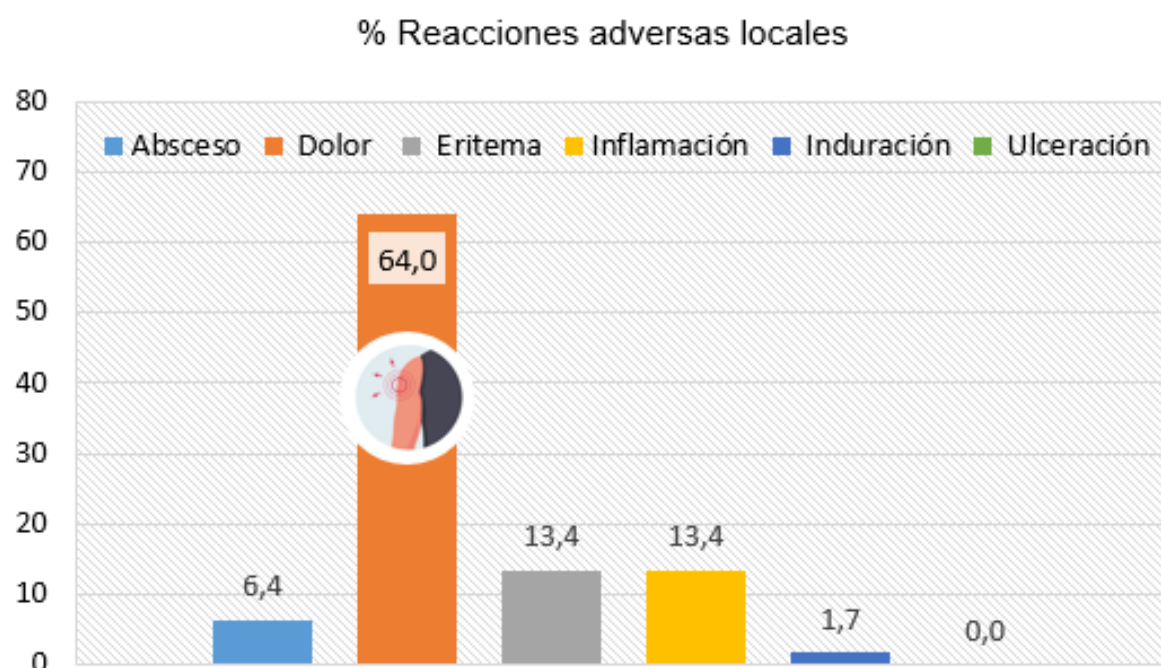


Figura 3 Porcentaje de las reacciones adversas locales presentes después de la administración de la vacuna contra la COVID -19.

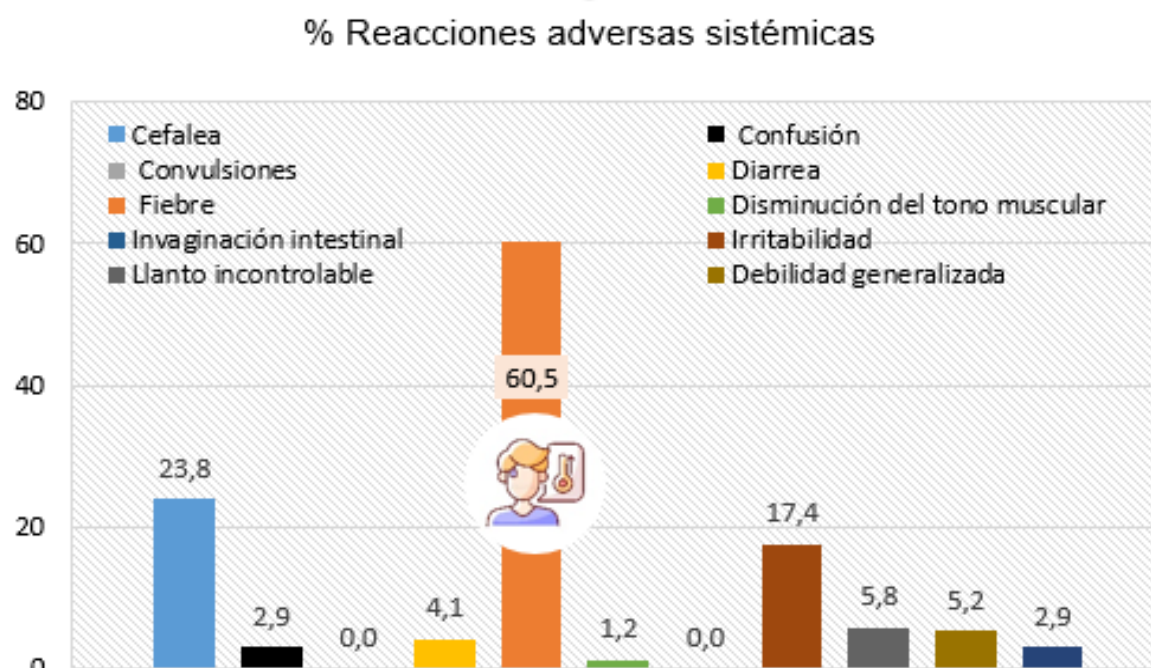


Figura 4 Porcentaje de las reacciones adversas sistémicas presentes después de la administración de la vacuna contra la COVID -19.

Tabla 2 Distribución según la presencia de enfermedades atribuibles a la vacunación contra la COVID-19.

Variable	Frecuencia Nº	%
Niños que padecieron enfermedades atribuibles a la vacunación contra la COVID-19	0	0
Niños que se recuperaron de manera espontánea de la sintomatología de los efectos adversos de la vacuna contra la COVID-19	172	100

4. Discusión

Según los estudios realizados por el centro de vacunación COVID-19 en Tungurahua (17), hay un mayor porcentaje de niños vacunados al menos con la primera dosis contra la COVID-19 en el rango de edad de 11 a 15 años (95 %), mientras que para el rango de edad de 3 a 4 años el porcentaje es menor (62 %), lo que concuerda con esta investigación donde se

observó un mayor porcentaje de niños vacunados entre 10 y 14 años y un menor porcentaje en los infantes (Figura 1).

El uso mayoritario de la vacuna fabricada por la farmacéutica Sinovac con relación a la fabricada por Pfizer, se debe a que la primera ha demostrado ser segura para la inmunización desde la edad de 3 años a más (18), mientras que la segunda vacuna

estaba recomendada para las edades de 12 a más, durante la etapa de estudio (19).

En relación con los resultados de las reacciones adversas, tanto locales como sistémicas, éstos concuerdan con un estudio previo realizado en el Ecuador, donde también el dolor en el sitio de la inyección fue la reacción adversa local más frecuente con cerca del 53 % de los casos, mientras que la fiebre fue la reacción adversa sistémica más frecuente con cerca del 9 % de los casos (20).

Respecto a la inmunización con la vacuna de la farmacéutica Pfizer, en un estudio previo que incluyó a 2,268 niños de 5 a 11 años, se observó que los beneficios superaron los riesgos, en su gran mayoría las manifestaciones de reactogenicidad fueron leves o moderadas, cuya mediana de aparición y resolución espontánea estuvo entre 1 a 2 días (21), coincidiendo con los resultados de esta investigación donde el 100 % de los niños no padeció ningún tipo de enfermedad atribuible a la inmunización y además los efectos adversos que presentaron fueron leves y se resolvieron espontáneamente.

De acuerdo a los estudios exhaustivos de seguridad de las vacunas fabricadas por las compañías Sinovac (18) y Pfizer (19) se desprende que su administración es segura para el rango de edades recomendado, lo que concuerda con los resultados de esta investigación donde ningún niño presentó

alguna enfermedad relacionada con la vacuna administrada.

5. Conclusión

La mayoría de la población pediátrica ha sido inmunizada contra el COVID-19, principalmente con la vacuna fabricada por la farmacéutica Sinovac, seguida de Pfizer. La administración de la vacuna no afectó las condiciones previas de los niños y las reacciones adversas, en su mayoría leves, fueron resueltas en sus hogares espontáneamente, sin necesidad de tratamiento especializado. Dentro de la sintomatología de los efectos adversos se observó un predominio de dolor en el sitio de la inyección y fiebre.

Agradecimiento

Este trabajo se realizó en el marco de los proyectos de investigación: “Estrategias de prevención de enfermedades infantiles: el éxito de la pediatría moderna”, de la Unidad Operativa de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato-Ecuador, Dirección de Investigación y Desarrollo (DIDE).

6. Referencias

1. Trilla A. Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19. Medicina Clínica. 2020; 154(5) [En Línea]. [consultado 18 Feb 2022] Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094554/>
2. Observatorio Social del Ecuador. Personas fallecidas por coronavirus en Ecuador [Internet]. 2022 [citado el 18 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.covid19ecuador.org/fallecidos>
3. Puebla B, Vinader R. Ecosistema de una pandemia. COVID 19, la transformación mundial. Séptima ed. S.L D, editor. Madrid; 2021.
4. Ministerio de Salud Pública. Ministerios de Salud y Educación vacunaron contra la COVID-19 a cerca de 200 mil adolescentes en una semana [Internet]. Gobierno del Encuentro, juntos lo logramos. 2021 [citado el 18 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/ministerios-de-salud-y-educacion-vacunaron-contra-la-covid-19-a-cerca-de-200-mil-adolescentes-en-una-semana/>
5. Galindo, R., & Chow, H. COVID-19 in Children “Clinical Manifestations and Pharmacologic and Interventions Including Vaccine Trials” [Internet]. Pediatric Clinics of North America. 2021 [citado el 12 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003139552100081X?via%3Dihub>
6. Curtis, N., & Zimmermann, P. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections [Internet]. Royal College of Paediatrics and Child Health. 2021 [cited 2022 May 30]. Available from: <https://adc.bmj.com/content/106/5/429.abstract>
7. Balasubramanian, S., Rao, N., Goenka, A., Roderick, M., & Ramanan, A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children - What We Know So Far and What We Do Not [Internet]. Indian Pediatrics. 2020 [citado el 17 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13312-020-1819-5>
8. Delgado, M., Hernández, T., Gómez, J., Gonzáles, J., & Ruiz, j. COVID in Pediatric Age: an opinion paper [Internet]. Revista Española de Quimioterapia. 2022 [citado el 14 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://seq.es/abstract/rev-esp-quimioter-2022-march-15-2/>

9. Rodríguez-Morales AJ, León-Figueroa DA, Romani L, McHugh TD, Leblebicioglu H. Vaccination of children against COVID-19: the experience in Latin America. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2022 Mar 25;21(1):14. doi: 10.1186/s12941-022-00505-7. PMID: 35337354; PMCID: PMC8949833.
10. Ministerio de Salud Pública. Lineamiento para la vacunación contra la COVID-19 a niños y niñas entre los 3 años hasta los 4 años 11 meses 29 días [Internet]. 2022 [citado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/02/Lineamiento-vacunacion-covid-ninos-y-ninas-3-y-4-anos_SINOVAC-signed-signed-signed.pdf
11. del Castillo C.C. y Olivares Orozco S. Metodología de la investigación [En Línea]. México D.F: Grupo Editorial Patria, 2014 [consultado 10 Feb 2022]. Disponible en: <https://elibro.net/es/ereader/uta/39410?page=1>
12. Gobierno Autónomo Descentralizado Parroquial de Pingulí. PLAN DE DESARROLLO Y ORDENAMIENTO TERRITORIAL PINGULÍ 2015 [Internet]. 2015 [citado 2022 Jun 1]. Disponible en: http://app.sni.gob.ec/sni-link/sni/PORTAL_SNI/data_sigad_plus/sigadplusdiagnostico/1865018610001_PDOT-PINGULI_15-05-2015_21-19-48.pdf
13. García-García, J. A., Reding-Bernal, A., & López-Alvarenga, J. C. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica [Internet]. Investigación en educación médica. 2013 [citado el 23 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2007505713727157>
14. Martínez Ruiz H. Metodología de la investigación [En Línea]. México, D.F: Cengage Learning, 2012 [Consultado el 18 Feb 2022]. Disponible en: <https://elibro.net/es/ereader/uta/39957?page=1>
15. Ministerio de Salud Argentina. Ficha de Notificación de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización. es. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-12/ficha-notificacion-esavi.pdf>
16. Psicoya-Arbañil J. Principios éticos den la investigación biomédica. Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna [Revista en internet]. 2019 [Consultado el 18 de Febrero de 2022]; 31(4): 159-164. Recuperado de: <http://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/10/>

17. Dirección Nacional de estadística y Análisis de Información de Salud. Vacunómetro COVID-19. 2022 [cited 2022 Jun 15]. Available from: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiYTkzNTFkMmUtZmUzNi00NDcwLTg0MDEtNjFkNzhhZTg5ZWYyYiwidCI6IjcwNjlyMGRiLTliMjktNGU5MS1hODI1LTl1NmlwNmQyNjlmMyJ9&pageName=ReportSection>
18. Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; S1473-3099(21)00319-4.
19. 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; doi: 10.1056/NEJMoa2109522.
20. Duma, D. M. V., Maza, S. L. C., Carrión, G. A. R., & Arévalo, K. S. S. Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) de COVID-19 en niños y niñas de 6 a 11 años [Internet]. *Enfermería Investiga*. 2022 [citado el 25 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/1608>
21. E.B. Walter, K.R. Talaat, C. Sabharwal, A. Gurtman, S. Lockhart, G.C. Paulsen, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age *N Engl J Med*, 386 (2022), pp. 35-46