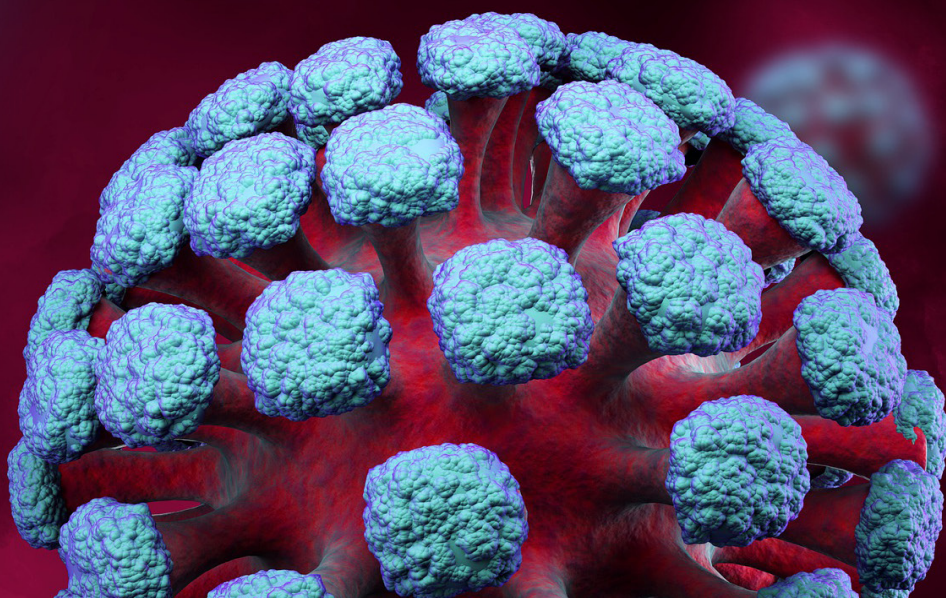


Risc de miocarditis i pericarditis en la infància i adolescència en el context de la vacunació de la COVID-19 amb vacunes ARNm

**Document d'anàlisi del Grup Col·laboratiu
Multidisciplinari per al Seguiment Científic de la
COVID-19 (GCMSC)**

Gener 2022



Membres del Grup Col·laboratiu Multidisciplinari per al Seguiment científic de la COVID-19 (GCMSC): Quique Bassat, Julià Blanco, Adelaida Sarukhan, Magda Campins, Robert Guerri, Carles Brotons, Juana Díez, Mireia Sans, Josep M Miró i Silvia de Sanjosé.

Quique Bassat, ICREA Research Professor, ISGlobal, Secretari de GCMSC. *Barcelona, Catalunya, Espanya.*

Julià Blanco, IrsiCaixa/IGTP, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, *Badalona, Catalunya, Espanya.* UVIC-UCC. *Vic, Catalunya, Espanya.*

Adelaida Sarukhan, ISGlobal. *Barcelona, Catalunya, Espanya.*

Magda Campins, Departament de Medicina Preventiva i Epidemiologia, Hospital Vall d'Hebron. *Barcelona, Catalunya, Espanya.*

Robert Guerri, Departament de Malalties Infeccioses, Hospital del Mar. *Barcelona, Catalunya, Espanya.*

Carles Brotons, EAP Sardenya, Institut de Recerca - Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. *Barcelona, Catalunya, Espanya.*

Juana M. Díez Antón, Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Escola de Ciències de la Salut i de la Vida, Universitat Pompeu Fabra, *Barcelona, Catalunya, Espanya.*

Mireia Sans, EAP Compte Borrell, CAPSBE. *Barcelona, Catalunya, Espanya.*

Josep M. Miro, Consultor sènior, servei de Malalties Infeccioses, Hospital Clínic – IDIBAPS, professor de Medicina, Universitat de Barcelona. *Barcelona, Espanya.*

Silvia de Sanjose, Consultora sènior National Cancer Institute; professora afiliada a la Universitat de Washington, *Estats Units.* ISGlobal. *Barcelona, Catalunya, Espanya.*

Amb el suport específic de:

Antoni Soriano Arandes, MD/MSc/PhD, pediatra i epidemiòleg. Coordinador del grup de recerca COPEDICAT. Unitat de Malalties Infeccioses i Immunodeficiències Pediàtriques. Hospital Universitari Vall d'Hebron, *Barcelona, Catalunya, Espanya.*

Glòria Cereza, MD/PhD. Centre de Farmacovigilància de Catalunya. *Barcelona, Catalunya, Espanya.*

Suport addicional: Antoni Plasència i Josep M Antó. ISGlobal, *Barcelona, Catalunya, Espanya.*

El grup GCMSC ha estat impulsat per ISGlobal i el Col·legi de Metges de Barcelona, amb la col·laboració de l'Associació Catalana de Centres de Recerca (ACER).

Les opinions i recomanacions representen les dels membres del GCMSC i no necessàriament representen les de les seves institucions. Tota la feina feta ha estat voluntària.

Índex

01	Què és la miocarditis i epidemiologia general	3
02	Incidència de miocarditis/pericarditis en el context de malaltia COVID-19 en la població general a Catalunya	5
03	Incidència de miocarditis/pericarditis associada temporalment a la vacunació (incloent dades de Catalunya)	7
04	Farmacovigilància en nens i adolescents i risc/benefici de malaltia/efectes adversos vacunes ARNm de la COVID-19	10
05	Risc/benefici d'altres vacunes típiques de la infància	12
06	Recomanacions del grup multidisciplinari	14
07	Enllaços d'especial interès	15
08	Referències bibliogràfiques	16

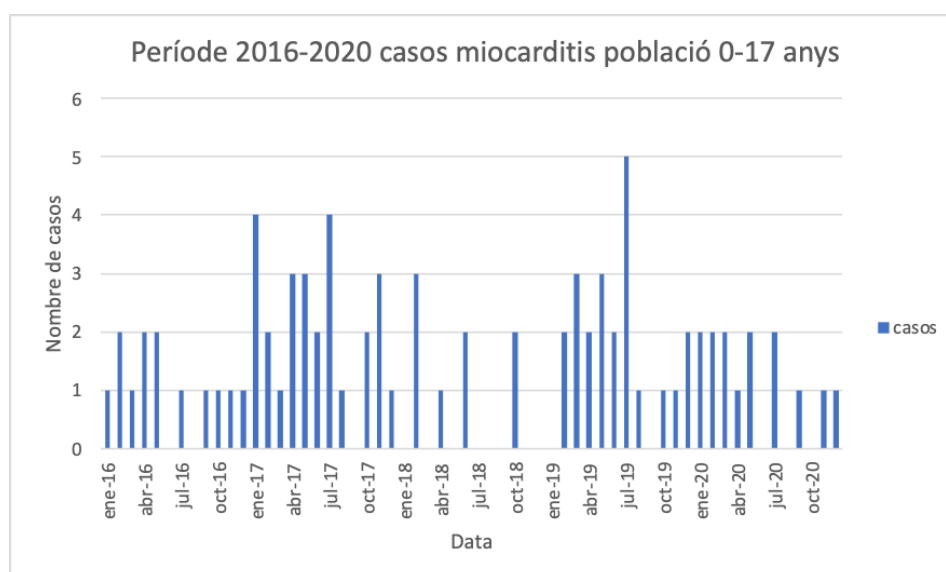
01 Què és la miocarditis i epidemiologia general

Segons els Centres per al Control i la Prevenció de Malalties ([CDC](#)) dels Estats Units, la **miocarditis** és una forma de **malaltia del cor** que resulta de la inflamació dels músculs que el conformen. Aquesta inflamació pot debilitar el cor i dificultar-ne la seva funció de bombeig de la sang cap a la resta del cos. La miocarditis pot provocar una sèrie de símptomes que inclouen dificultat respiratòria, increments o irregularitats en el ritme cardíac i dolor precordial. Un episodi de miocarditis pot resoldre's completament, o deixar seqüeles permanents. La causa més freqüent de miocarditis són les infeccions virals, però d'altres tipus d'infeccions també poden causar-les, al igual que una gran varietat d'altres etiologies no infeccioses. De forma similar, la pericarditis és una inflamació del teixit que envolta el cor (pericardi), sovint causada també pels mateixos factors descrits per a la miocarditis.

S'ha estimat que l'any 2017 van haver hi prop d'**1,8 milions de casos de miocarditis al món**, resultant en prop de 50.000 morts¹, moltes de les quals de forma sobtada. La miocarditis és una malaltia típica dels adults joves (edat mitjana d'afectació homes 40 ± 16 ; dones: 40 ± 17)², amb un clar predomini d'afectació en el sexe masculí (82% dels casos en homes³), associat possiblement a una resposta diferencial immuno-hormonal dependent del sexe^{4,5}. La miocarditis és una malaltia o complicació d'altres malalties que també pot afectar als menors d'edat.

La Figura 1 descriu els casos de miocarditis en població pediàtrica (<18 anys) a Catalunya en els darrers cinc anys (gener 2016-desembre 2020), segons dades de l'AQuAS. La Taula 1 resumeix els casos de miocarditis a Catalunya durant el període 2016-2020.

Figura 1. Casos de miocarditis en els darrers 5 anys a Catalunya.



Font: Dades de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

Nota: Població pediàtrica < 18 anys. Aquesta figura no inclou casos de miocarditis secundaris a la síndrome multisistèmica Inflamatòria en nens- MIS-C.

01 Què és la miocarditis i epidemiologia general

Taula 1. Casos de miocarditis aguda i indicadors epidemiològics de MIS-C (PIMS) [Catalunya], 2016-2020.

Característica	Total	2016	2017	2018	2019	2020
Casos (n(%))	83 (100%)	13 (15.7)	26 (31.3)	8 (9.6%)	22 (26.5)	14 (16.9)
Sexe (F) (n(%))	32 (38.5)					
Edat (mediana IQR)	11 [1-16]	2 [0-14]	16[4-17]	16[2.5-17]	3[1-15]	13 [10-17]
Mortalitat n(%)	1 (1.2)	1	0	0	0	0
Atenció hospitalària n(%)	72 (86.7)	9	23	7	20	13
COVID-19 & miocarditis (sense tenir en compte casos PIMS)	4 (4.8)	0	0	0	0	4
Prevalença MIS-C (PIMS) sobre població 0-17a	105 (7,6 (95%CI: 6,1-9,0) x 100.000)					
Prevalença de MIS-C (PIMS) sobre total d'infeccions per SARS-CoV-2 en 0-17a	51,5 (95%CI: 41,6-61,3) per 100.000 infeccions per SARS-CoV-2					

Font: Dades de COPEDICAT (no publicades) i de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).

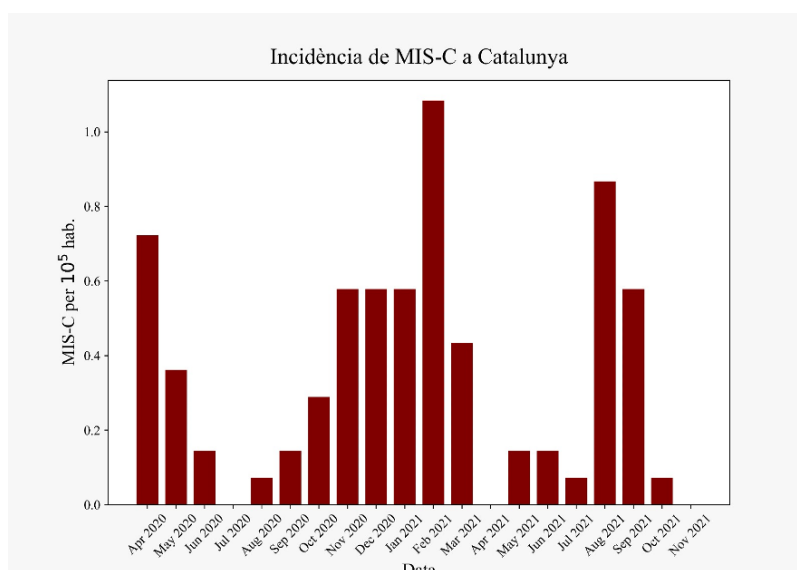
02 Incidència de miocarditis/pericarditis en el context de malaltia COVID-19 en la població general a Catalunya

Una de les complicacions importants de la infecció per SARS-CoV-2, tant en adults com nens, és **l'afectació cardíaca**, que pot incloure miocarditis i una varietat de problemes encara més greus⁶⁻¹¹. Les revisions de sèries grans de pacients reflecteixen que la **miocarditis** com a complicació de la infecció per SARS-CoV-2 podria tenir una prevalença de **fins a un 5% dels casos** (35.820/718.365) i la **pericarditis** de **fins a un 1,5%** (10.706/718.365)⁷, tot i que la freqüència dependria molt de l'edat en el moment de la infecció.

Específicament en el grup pediàtric¹², les complicacions cardíques de la COVID-19 serien **menys freqüents i més lleus que en els adults**^{6,7,12,13}. S'ha de tenir en compte, però, que una de les complicacions més temuda (i més específica) de l'edat pediàtrica després de la infecció per SARS-CoV-2 és la **síndrome inflamatòria multisistèmica** en nens (**MIS-C**, per les seves sigles en anglès). En aquesta síndrome, que tindria una incidència de 5,1 casos per 1.000.000 persones/mes (fins als 21 anys d'edat)¹⁴, les complicacions de pitjor pronòstic serien les cardiovasculars, incloent la miocarditis potencialment greu amb insuficiència cardíaca associada^{15,16}.

A Catalunya, dades recollides en la totalitat d'hospitals pediàtrics suggereixen **una incidència del MIS-C de 4 casos per cada milió d'infants/mes** (fins als 18 anys d'edat), i una prevalença de 51 casos per cada cent mil casos de COVID-19 (dades COPEDICAT, no publicades). Les Figures 2 i 3 mostren l'evolució temporal d'aquesta síndrome MIS-C en el període comprès entre l'abril de 2020 fins al novembre de 2021, així com la seva distribució per franges d'edat.

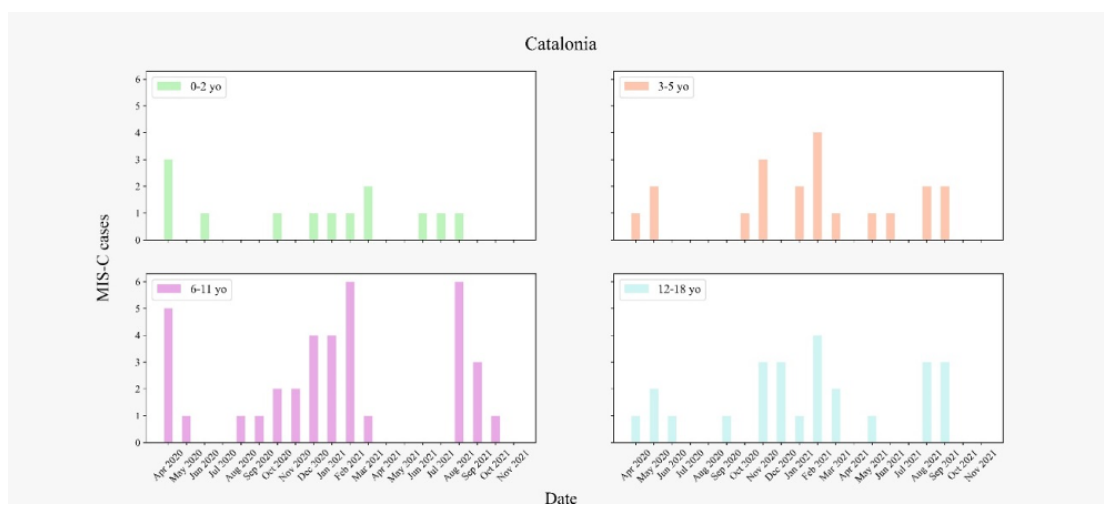
Figura 2. Evolució temporal de la incidència de casos de MIS-C.



Font: Dades de COPEDICAT (no publicades).

02 Incidència de miocarditis/pericarditis en el context de malaltia COVID-19 en la població general a Catalunya

Figura 3. Evolució temporal de casos de MIS-C a Catalunya per franges d'edat.



Font: Dades de COPEDICAT (no publicades).

03 Incidència de miocarditis/ pericarditis associada temporalment a la vacunació (incloent dades de Catalunya)

Les **vacunes de la COVID-19 basades en la tecnologia ARNm** s'han associat de forma recurrent (tot i que amb una incidència relativament baixa) a **casos de miocarditis i/o pericarditis**¹⁷⁻⁵⁰, i aquests efectes secundaris són més freqüents en persones vacunades del sexe masculí, i sobretot després de la segona dosi (quan el risc es podria multiplicar per 10)^{27, 51}.

La revisió de dades provinents de tres grans estudis observacionals en l'àmbit Europeu, un estudi de casos-controls utilitzant dades del Sistema Nacional de Salut francès (Epi-Phare)⁵² i dos estudis de cohorts (un realitzat amb dades de registres canadencs⁵³ i l'altre a Dinamarca⁵⁴) suggereix que **la freqüència global d'aquestes dues afeccions és molt rara**, amb una **incidència acumulada estimada en un màxim de 10 casos /100.000 persones vacunades**^{39,50}. L'estudi canadenc avalua el risc de miocarditis/pericarditis entre els prop de 20 milions de dosis de vacunes de ARNm distribuïdes, documentant-se 297 casos associats temporalment a aquest efecte advers, dels quals, un 69,7% van ocórrer després de la segona dosi, i un 76,8% en persones de sexe masculí. L'edat mitjana dels casos va ser de 24 anys, i la taxa més elevada va observar-se en homes de 18 a 24 anys després de rebre la vacuna de Spikevax (Moderna) com a segona dosi. En aquest grup d'edat, aquest efecte secundari es va donar fins a 5 vegades més freqüentment després de rebre la segona dosi de Spikevax que la de Comirnaty (BioNTech/Pfizer) i els casos van ser més freqüent quan l'interval entre les dues dosis era inferior als 30 dies⁵³.

La revisió d'aquestes dades ha servit pel **posicionament favorable de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS)** envers de la vacunació d'aquest grup d'edat⁵⁵.

El grup d'**adolescents** seria el que tindria una incidència més elevada d'aquest efecte advers. Segons dades sobre adolescents dels Estats Units vacunats amb vacunes ARNm, publicades en un repositori però encara no revisades, les taxes de miocarditis per milió d'adolescents vacunats després de la segona dosi serien de 162,2 (edats 12-15 anys) i 94,0 (edats 16-17 anys), mentre que en nenes serien de 13,0 i 13,4, respectivament. Aquestes taxes superarien la incidència d'hospitalitzacions per COVID-19 tant en contextos de transmissió moderada com alta⁵⁶.

Hi ha **diferents hipòtesis que explicarien aquesta complicació**^{5,24,27,57}, i tot i que els mecanismes fisiopatològics no estan encara prou ben establerts, sembla que el risc podria associar-se a una resposta immuno-hormonal, i que aquesta podria estar relacionada amb la quantitat total d'antigen, justificant per què la incidència és més alta després de la segona dosi, en homes (de forma semblant a la epidemiologia de la miocarditis en general, el risc sembla clarament esbiaixat cap als vacunats de sexe masculí), i en receptors de la vacuna Spikevax (en comparació amb Comirnaty), tenint en compte que la dosi de la primera és 100 micrograms, i la de la segona és 30 micrograms). Tanmateix, informes recents mostren unes taxes semblants entre aquestes dues vacunes, i per tant la relació amb la dosi total queda per demostrar.

03 Incidència de miocarditis/pericarditis associada temporalment a la vacunació (incloent dades de Catalunya)

En general, la literatura descriu que aquests casos són generalment lleus, i autolimitats, tot i que hi ha hagut casos greus que han requerit ingrés a UCI, o que han acabat amb un desenllaç fatal^{7,45,53,58}. El principal risc a curt termini semblaria lleu, però desconexim les seqüeles a més llarg termini d'aquestes miocarditis, i sobretot les possibles lesions estructurals residuals que aquestes deixin en el teixit miocàrdic. Estudis morfo-funcionals amb ecocardiografia, ressonància magnètica i altres mètodes d'imatge en casos de miocarditis associades temporalment amb la vacunació alerten de possibles seqüeles a més llarg termini que hauran de ser avaluades en detall amb la perspectiva del temps^{49, 59}.

Pel que fa a les dades de notificació de **sospites de miocarditis/pericarditis a Catalunya després de la vacunació amb vacunes ARNm**, les Taules 2, 3 i 4 resumeixen els casos i les taxes de notificació estratificades per vacuna rebuda, sexe i franges d'edat. Com a resum es pot indicar que s'han notificat, fins al 28 de novembre 2021, 51 casos de miocarditis/pericarditis amb aquestes vacunes, 41 amb Comirnaty (3 en adolescents) i 10 amb Spikevax. Els números són petits, però on tenim més casos és en el grup d'adults joves (18-24) després de la segona dosi. També es presenten les taxes de notificació globals i pels grups d'edat pels que disposem del número de dosis administrades (a 14 de novembre de 2021). La taxa de notificació s'estimaria en el nostre entorn en 0,43 casos per 100.000 dosis administrades en el grup 12-17 anys d'edat per Comirnaty, i en 0,80 casos per 100.000 dosis en <40 anys per Spikevax (dades del Centre de Farmacovigilància de Catalunya, no publicades). A Espanya, segons el 10è informe de l'AEMPS, la taxa de notificació s'estima en 0,8 casos per 100.000 dosis administrades en menors de 40 anys per Comirnaty i en 1,4 casos per 100.000 per Spikevax.

Taula 2. Casos de sospites de miocarditis/pericarditis notificats a Catalunya després de la vacunació amb vacunes ARNm (fins a 28.11.21).

Vacuna COVID-19	Comirnaty (Pfizer)				Spikevax (Moderna)		
	Després 1a dosi	Després 2a dosi	ND	Total	Després 1a dosi	Després 2a dosi	Total
Casos notificats	17	22	2	41	7	3	10
Edat mediana, anys min.-màx.)	46 (16-85)	36 (17-89)	29 (21-37)		29 (19-44)	31 (23-34)	
Grup d'edat (anys)							
12-17	2 (11,8%)	1 (4,5%)	-	3 (7,3%)	-	-	-
18-24	2 (11,8%)	10 (45,5%)	1	13 (31,7%)	3 (42,9%)	1 (33,7%)	4 (40%)
25-39	4 (23,5%)	3 (13,6%)	1	8 (19,5%)	3 (42,9%)	2 (66,7%)	5 (50%)
40-64	6 (35,3%)	5 (22,7%)	-	11 (26,8%)	1 (14,3%)	-	1 (10%)
> 65	3 (17,6%)	3 (13,6%)	-	6 (14,6%)	-	-	-
Sexe							
Masculi	11 (64,7%)	17 (77,3%)	1	29 (70,7%)	6 (85,7%)	2 (66,7%)	8 (80%)
Femeni	6 (35,3%)	5 (22,7%)	1	12 (29,3%)	1 (14,3%)	1 (33,7%)	2 (20%)
Latència, dies (min.-màx.)	8 (2-23)	12 (0-66)	3 (0-5)		6 (2-26)	5 (4-7)	
Diagnòstic clínic							
Miocarditis	9 (52,9%)	10 (45,5%)	1	20 (48,8%)	4 (57,1%)	2 (66,7%)	6 (60%)
Pericarditis	8 (47,1%)	12 (54,5%)	1	21 (51,2%)	2 (28,6%)	1 (33,7%)	3 (30%)
Miopericarditis	-	-	-	-	1 (14,3%)	-	1 (10%)
Gravetat							
Atenció a urgències	7 (41,2%)	4 (18,2%)	1	12 (29,3%)	2 (28,6%)	1 (33,7%)	3 (30%)
Ingrés hospitalari	10 (58,8%)	18 (81,8%)	1	29 (70,7%)	5 (71,4%)	2 (66,7%)	7 (70%)
Mortal	1	-	-	-	-	-	-

Font: Dades pròpies del Centre de Farmacovigilància de Catalunya no publicades.

03 Incidència de miocarditis/pericarditis associada temporalment a la vacunació (incloent dades de Catalunya)

Taula 3. Casos de sospites de miocarditis/pericarditis notificats a Catalunya després de la vacunació amb Comirnaty (fins 28.11.21) i taxes de notificació.

Comirnaty (Pfizer)	Grup d'edat	Sexe	Nº dosis	Casos notificats	Dosis administrades	Taxa notificació x 100.000 dosis	Taxa notificació x milió dosis
	Adolescents 12-17 anys			3	692.586	0,4	4,3
		Masculí	1	2			
		Masculí	2	1			
	Adults			32	5.115.181	0,6	6,3
	< 40 anys	Masculí	1	5			
		Masculí	2	11			
		Masculí	-	1			
		Femení	1	1			
		Femení	2	2			
		Femení	-	1			
	> 40 anys	Masculí	1	3			
		Masculí	2	2			
		Femení	1	3			
		Femení	2	3			
	> 65 anys			6	2.119.994	1,5	2,8
		Masculí	1	1			
		Masculí	2	3			
		Femení	1	2			
	Total			41	7.927.761	0,5	5,2

Font: Dades pròpies del Centre de Farmacovigilància de Catalunya no publicades. La font de les dosis de vacunes administrades pel càlcul de les taxes de notificació prové del Registre de Vacunació del Ministeri de Sanitat.

Taula 4. Casos de sospites de miocarditis/pericarditis notificats a Catalunya després de la vacunació amb Spikevax (fins 28.11.21) i taxes de notificació.

Spikevax (Moderna)	Grup d'edat	Sexe	Nº dosis	Casos notificats	Dosis administrades	Taxa notificació x 100.000 dosis	Taxa notificació x milió dosis
	Adults			10	1.250.250	0,8	8,0
	< 40 anys	Masculí	1	5			
		Masculí	2	2			
		Femení	1	1			
		Femení	2	1			
	> 40 anys	Masculí	1	1			
	Total			10	1.410.048	0,7	7,1

Font: Dades pròpies del Centre de Farmacovigilància de Catalunya no publicades. La font de les dosis de vacunes administrades pel càlcul de les taxes de notificació prové del Registre de Vacunació del Ministeri de Sanitat.

04 Farmacovigilància en nens i adolescents i risc/benefici de malaltia/efectes adversos vacunes ARNm de la COVID-19

A l'hora de revisar la seguretat d'una vacuna, és tant important la informació obtinguda pels assaigs clínics de registre (n=3082 participants 5-<12 anys, cap efecte advers de miocarditis i/o pericarditis)⁶⁰ com per la **farmacovigilància** post-introducció. En aquest sentit, les dades de farmacovigilància que ens arriben des dels Estats Units, on ja s'han administrat 8.674.378 dosis (fins al 19 desembre de 2021) són molt tranquil·litzadores^{61,62}. Dels 4.249 casos d'efectes adversos ("Vaccine Adverse Event Reporting System"; VAERS) documentats, tan sols s'han notificat 16 miocarditis, de les quals només 12 compleixen criteris de miocarditis confirmades (8 nens, 4 nenes; Taula 5), segons els CDC⁶³. Tots 12 casos han pogut rebre l'alta i, d'aquests, 8 ja s'han recuperat completament, mentre que 4 encara s'estan recuperant. Per tant, **el risc de miocarditis en aquest grup semblaria encara més baix** que en altres grups d'edat, reforçant la hipòtesi de la seguretat de les vacunes d'ARNm en aquest grup específic d'edat.

Taula 5. Detalls dels primers 8 casos de miocarditis confirmats i notificats pels CDC com a VAERS post administració vacunes COVID ARNm en nens <12 anys dels Estats Units (d'un total inicial de 7.141.428 dosis administrades, a 10 desembre de 2021)

Verified reports of myocarditis among children ages 5–11 years (n=8), continued (as of Dec 10, 2021)					
Patient	Age*	Sex	Onset*	Dose	Clinical course
1	6	Male	3	2	Chest pain; elevated troponins (277 ng/L)
2	7	Female	2	2	Chest pain, elevated troponins (5.11 ng/mL); normal EKG and echo; still recovering at time of report
3	8	Female	2	2	Chest pain; elevated troponins (15.0 ng/mL); EKG with ST elevations, echo with mitral regurgitation; improved with treatment (steroids, IVIG); symptoms resolved ; discharged home
4	9	Male	3	2	Chest pain; elevated troponins (280 ng/L); normal echo and EKG. Symptoms resolved ; discharged home.
5	10	Female	4	1	Chest pain, shortness of breath; elevated troponins (2.6 ng/mL), normal echo and EKG. Symptoms resolved ; discharged.
6	10	Male	0	2	Chest pain, vomiting; elevated troponins (12.9 ng/mL); symptoms resolved at time of report
7	10	Male	3	2	Diffuse ST elevation on EKG; elevated troponin (value not provided); additional information pending.
8	11	Female	12**	1	Pleuritic chest pain and difficulty breathing; elevated troponins (5.3 ng/mL), EKG with nonspecific ST and T wave changes, normal echo. Symptoms resolved ; discharged home.

■ In 6 reports with known outcomes, 5 children recovered from symptoms

* Age listed in years, time to symptom onset listed in days

** History of headache and gastrointestinal symptoms (vomiting, diarrhea) 3 or 4 days before chest pain began; potential viral syndrome.

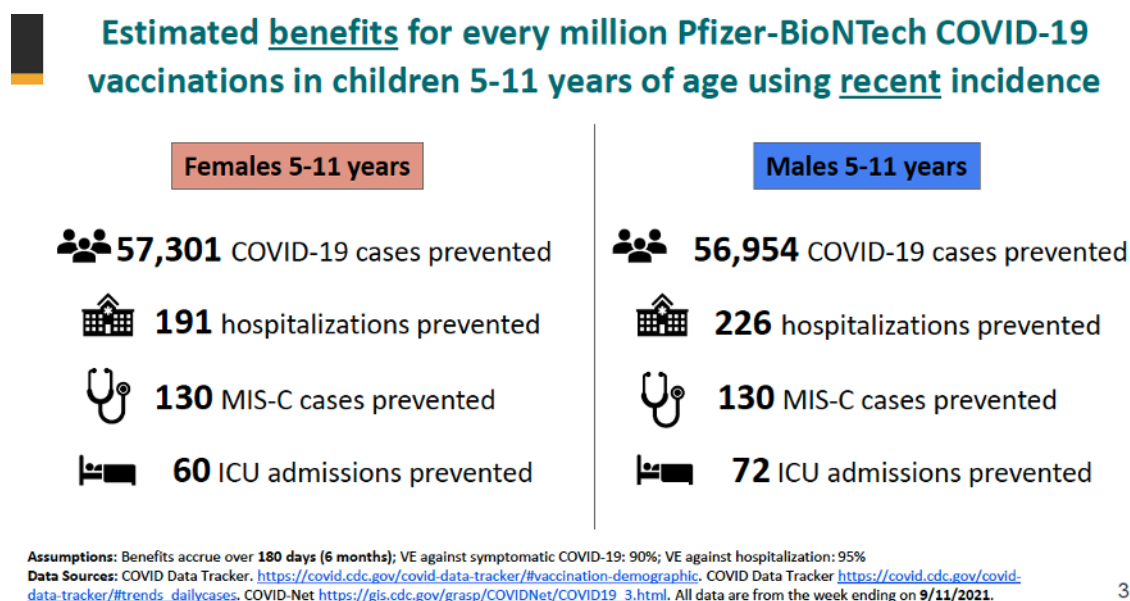
Font: CDC.

04 Farmacovigilància en nens i adolescents i risc/benefici de malaltia/efectes adversos vacunes ARNm de la COVID-19

Des del punt de vista de l'anàlisi de risc/benefici en nens de 5-11 anys i adolescents, diferents autors i grups han demostrat que el benefici continua sent superior al risc, sobretot en contextos d'alta transmissió^{23,28,29,51,64,65}. Una anàlisi dels CDC americans⁶⁶ destacava que els nens de 5 a 11 anys estan en risc d'emmalaltir greument per la COVID-19 (sent aquesta malaltia la desena causa de mort en aquest grup d'edat als Estats Units), havent-se documentat >8.300 hospitalitzacions per aquesta malaltia, i que no són immunes a les conseqüències a llarg termini (COVID persistent) i són el grup d'edat més afectat pel MIS-C.

Com a resum, la Figura 4 presenta les estimacions de malaltia previnguda per la vacunació en el grup de 5-11 anys amb la vacuna de Pfizer-BioNTech (Comirnaty) (per cada milió de nens vacunats), desagregada per sexe⁶⁶.

Figura 4. Estimacions de malaltia previnguda per la vacunació en nens de 5-11 anys als Estats Units amb la vacuna Pfize-BioNTech (per cada milió de nens vacunats), desagregada per sexe.



31

Font: CDC.

Finalment, un estudi publicat recentment amb dades hospitalàries al Regne Unit⁶⁷ ha evidenciat encara més aquest **perfil de risc/benefici de les vacunes**, podent-lo quantificar. L'estudi, que analitza dades de més de 38 milions de persones a Anglaterra, mostra que **la infecció pel coronavirus comporta un risc molt més elevat de miocarditis** que no pas rebre les vacunes Comirnaty o Spikevax, i recalca que la COVID-19 provoca un risc de miocarditis almenys **quatre vegades superior al risc associat a les vacunes**. Així, el nombre de casos de miocarditis que superen els que estadísticament es poden esperar, i que per tant serien atribuïbles a les vacunes, s'estima en 1 (Comirnaty) i 6 (Spikevax) per milió fins a 28 dies després de rebre la primera dosi de la vacuna; i de fins a 10 casos per milió (Spikevax) després de la segona dosi. En canvi, els casos de miocarditis en els 28 dies posteriors a donar positiu per coronavirus eren molts més: 40 per milió. Els autors destaquen que el risc de miocarditis era superior en menors de 40 anys.

05 Risc/benefici d'altres vacunes típiques de la infància

Com a element addicional a l'hora d'avaluar la pertinència d'introduir una vacuna que teòricament previndria “poca” malaltia greu, val la pena revisar **exemples d'altres malalties previngudes per vacunes** i les dades d'hospitalitzacions en l'any previ a la seva introducció en el calendari vacunal als Estats Units. La Taula 6 demostra que la càrrega d'hospitalitzacions (per 100.000 habitants) degudes a malalties com l'hepatitis A, la varicel·la^{68, 69}, o la grip⁷⁰ eren semblants o inclús inferiors a les atribuïbles a la COVID-19, reforçant l'argument de què la seva indicació semblaria apropiada, o si més no, tan apropiada com en aquestes altres malalties. Potser de forma encara més important, cal destacar que d'altres vacunes s'han introduït en els calendaris vacunals tot i no ser una causa important de mortalitat. La Taula 7 descriu les morts degudes a malalties previngudes per vacunes en nens i adolescents l'any anterior a la seva introducció en el calendari vacunal dels Estats Units. Cal destacar que el nombre de morts de mitjana anuals que podrien ser atribuïbles a la COVID-19 en el grup d'edat de 5-11 anys (n=66) i que teòricament haguessin pogut ser previngudes per les vacunes, seria molt més elevat que per malalties com l'hepatitis A⁷¹, la malaltia meningocòccica ACWY⁷², la varicel·la⁶⁸, la rubèola⁷³, o la malaltia per rotavirus⁷⁴.

Taula 6. Càrrega d'hospitalització (per 100,000 habitants) de malalties prevenibles per vacunes durant el període previ a la introducció de les vacunes al calendari vacunal dels Estats Units.

**Other pediatric vaccine preventable diseases:
Hospitalizations per year prior to recommended vaccines**

	Hepatitis A ¹	Varicella ² (Chickenpox)	Influenza ³	COVID-19
Age	5–14 years	<20 years	5–17 years	5–11 years
Time period	2005	1988–1995	2003–2007	Oct 2020–Oct 2021
Hospitalization Burden (per 100,000 population)	<1	4-31	30-80	25

Font: CDC.

Taula 7. Morts degudes a malalties previngudes per vacunes en nens i adolescents l'any anterior a la seva introducció en el calendari vacunal dels Estats Units.

	Hepatitis A ¹	Meningococcal (ACWY) ²	Varicella ³	Rubella ⁴	Rotavirus ⁵	COVID-19
Age	<20 years	11–18 years	5–9 years	All ages	<5 years	5–11 years
Time period	1990–1995	2000–2004	1990–1994	1966–1968	1985–1991	Oct 2020–Oct 2021
Average deaths per year	3	8	16	17	20	66

Font: CDC.

Com a resum final, la Taula 8 resumeix les taxes de miocarditis a la població amb edats de 5-11 anys, les relacionades amb la malaltia de la COVID-19 en aquest mateix grup d'edat, i les associades temporalment a la vacunació amb vacunes ARNm.

Taula 8. Taxes de miocarditis a la població amb edats de 5-11 anys, les relacionades amb la malaltia de la COVID-19 en aquest mateix grup d'edat, i les associades temporalment a la vacunació amb vacunes ARNm, i prevalença i incidència de MIS-C en nens a Catalunya.

Població	Incidència del problema
Catalunya: Nens 5-<12 anys d'edat població general	0.38 casos miocarditis població general/100,000 habitants
Catalunya: Nens 5-<12 anys d'edat amb COVID-19	0 casos de miocarditis reportats associats a la malaltia en aquest grup d'edat
Catalunya: Població pediàtrica (5-<12 anys)	Prevalença de 7,6 casos de MIS-C per 100.000 població de 0-17 anys; Incidència de 51,5 casos per cada 100.000 infeccions per SARS-CoV-2 (41% de tots els casos de MIS-C e la franja d'edat 5-<12 anys)
Estats Units: Nens 5-<12 anys d'edat receptors de Comirnaty	Primera dosi: 0.0 casos miocarditis /1,000,000 dosis (nens); No calculat per numero de casos molt baix (nens) Segona dosi: 4.3/1.000.000 dosis (nens); 2.0/1.000.000 dosis (nens)
Estats Units: Adolescents 12-15 anys receptors Comirnaty	Primera dosi: 4.8 casos miocarditis /1,000,000 dosis (nens); 1.0 casos/1.000.000 dosis (nens) Segona dosi: 45.7/1.000.000 dosis (nens); 3.8/1.000.000 dosis (nens)
Catalunya: Adolescents 12-17 anys receptors de Comirnaty	0.43 casos miocarditis /100.000 dosis
Catalunya: menors de 40 anys receptors de Spikevax	0.80 casos miocarditis/100.000 dosis

Font: Dades de COPEDICAT (no publicades), Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) i CDC.

06 Recomanacions del grup multidisciplinari

- Donada la baixa incidència de miocarditis i/o pericarditis associada a les vacunacions en nens <12 anys, l'aparent baixa gravetat dels casos quan ocorren, la dosi proporcionalment inferior administrada en aquest grup d'edat (una tercera part de la dels adolescents o adults) i el benefici de les vacunes per prevenir la malaltia aguda, la persistent i les conseqüències més greus de la COVID-19 en pediatria (com el MIS-C), el grup multidisciplinari considera recomanable, en línia amb els CDC americans, la AEMPS espanyola⁵⁵, i altres grups de persones expertes⁶⁴, que **es promogui la vacunació de la població pediàtrica amb les vacunes basades en ARNm**, de la mateixa manera que es va recomanar la vacunació en el grup dels adolescents.
- Aquesta recomanació tindria encara més rellevància en l'actual context en què els menors de 12 anys han estat durant moltes setmanes el **grup amb la incidència acumulada més alta de totes les edats**. El **balanç risc/benefici** semblaria encara a favor del benefici, tal com s'ha demostrat en adolescents⁵¹.
- Tanmateix, és **important mantenir una bona farmacovigilància** per aquest grup d'edat, i promoure l'educació de la societat civil en la identificació precoç de símptomes associats amb la miocarditis i la ràpida consulta amb els metges de capçalera/pediatres si aquests apareguessin.

07 Links d'especial interès

Consideracions del CDC per la vacunació en nens de 5-11 anys.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-11-2-3/07-COVID-Woodworth-508.pdf>

Actualització PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de l'agència Europea del Medicament (EMA) sobre risc de miocarditis.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>

10è informe AEMPS sobre Farmacovigilància sobre Vacunes COVID-19.

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/10o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/?lang=en>

Informe específic AEMPS sobre “Conclusiones de la evaluación del riesgo de miocarditis-pericarditis” (9 julio 2021).

<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vacunas-frente-a-la-covid-19-conclusiones-de-la-evaluacion-del-riesgo-de-miocarditis-pericarditis/?lang=en>

08 Referències bibliogràfiques

1. Dai H, Lotan D, Much AA, et al. Global, Regional, and National Burden of Myocarditis and Cardiomyopathy, 1990-2017. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 610989.
2. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34(33): 2636-48, 48a-48d.
3. Patriki D, Kottwitz J, Berg J, Landmesser U, Lüscher TF, Heidecker B. Clinical Presentation and Laboratory Findings in Men Versus Women with Myocarditis. *J Womens Health (Larchmt)* 2020; 29(2): 193-9.
4. Golpour A, Patriki D, Hanson PJ, McManus B, Heidecker B. Epidemiological Impact of Myocarditis. *J Clin Med* 2021; 10(4).
5. Lazaros G, Klein AL, Hatziantoniou S, Tsioufis C, Tsakris A, Anastassopoulou C. The Novel Platform of ARNm COVID-19 Vaccines and Myocarditis: Clues into the Potential Underlying Mechanism. *Vaccine* 2021; 39(35): 4925-7.
6. Bhatia KS, van Gaal W, Kritharides L, Chow CK, Bhindi R. The incidence of cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19 in Australia: the AUS-COVID study. *Med J Aust* 2021; 215(6): 279.
7. Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lane DA, Lip GYH. Prevalence and clinical outcomes of myocarditis and pericarditis in 718,365 COVID-19 patients. *Eur J Clin Invest* 2021; 51(11): e13679.
8. Carubbi F, Alunno A, Leone S, et al. Pericarditis after SARS-CoV-2 Infection: Another Pebble in the Mosaic of Long COVID? *Viruses* 2021; 13(10).
9. Diaz-Arocutipa C, Saucedo-Chinchay J, Imazio M. Pericarditis in patients with COVID-19: a systematic review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2021; 22(9): 693-700.
10. Riedel PG, Sakai VF, Toniasso SCC, et al. Heart failure secondary to myocarditis after SARS-CoV-2 reinfection: a case report. *Int J Infect Dis* 2021; 113: 175-7.
11. Shah JZ, Kumar SA, Patel AA. Myocarditis and Pericarditis in Patients with COVID-19. *Heart Views* 2020; 21(3): 209-14.
12. Abi Nassif T, Fakhri G, Younis NK, et al. Cardiac Manifestations in COVID-19 Patients: A Focus on the Pediatric Population. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2021; 2021: 5518979.

13. Bhandari M, Pradhan A, Vishwakarma P, Sethi R. Coronavirus and cardiovascular manifestations- getting to the heart of the matter. *World J Cardiol* 2021; 13(10): 556-65.
14. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open* 2021; 4(6): e2116420.
15. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2021; 180(7): 2019-34.
16. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr* 2021; 180(2): 307-22.
17. In brief: Myocarditis with the Pfizer/BioNTech and Moderna COVID-19 vaccines. *Med Lett Drugs Ther* 2021; 63(1629): e9.
18. Abu Mouch S, Roguin A, Hellou E, et al. Myocarditis following COVID-19 ARNm vaccination. *Vaccine* 2021; 39(29): 3790-3.
19. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 ARNm Vaccines. *Circulation* 2021; 144(6): 471-84.
20. Caforio ALP. Receipt of ARNm Vaccine against Covid-19 and Myocarditis. *N Engl J Med* 2021; 385(23): 2189-90.
21. Cereda A, Conca C, Barbieri L, et al. Acute myocarditis after the second dose of SARS-CoV-2 vaccine: Serendipity or atypical causal relationship? *Anatol J Cardiol* 2021; 25(7): 522-3.
22. Choi S, Lee S, Seo JW, et al. Myocarditis-induced Sudden Death after BNT162b2 ARNm COVID-19 Vaccination in Korea: Case Report Focusing on Histopathological Findings. *J Korean Med Sci* 2021; 36(40): e286.
23. Chouchana L, Blet A, Al-Khalaf M, et al. Features of inflammatory heart reactions following ARNm COVID-19 vaccination at a global level. *Clin Pharmacol Ther* 2021.
24. Das BB, Moskowitz WB, Taylor MB, Palmer A. Myocarditis and Pericarditis Following ARNm COVID-19 Vaccination: What Do We Know So Far? *Children (Basel)* 2021; 8(7).
25. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *Jama* 2021;

326(12): 1210-2.

26. Dickey JB, Albert E, Badr M, et al. A Series of Patients With Myocarditis Following SARS-CoV-2 Vaccination With ARNm-1279 and BNT162b2. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14(9): 1862-3.
27. Hajjo R, Sabbah DA, Bardaweel SK, Tropsha A. Shedding the Light on Post-Vaccine Myocarditis and Pericarditis in COVID-19 and Non-COVID-19 Vaccine Recipients. *Vaccines (Basel)* 2021; 9(10).
28. Hana D, Patel K, Roman S, Gattas B, Sofka S. Clinical Cardiovascular Adverse Events Reported Post COVID-19 Vaccination: Are they a real risk? *Curr Probl Cardiol* 2021: 101077.
29. Hause AM, Gee J, Baggs J, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 Years - United States, December 14, 2020-July 16, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70(31): 1053-8.
30. Istampoulouoglou I, Dimitriou G, Späni S, et al. Myocarditis and pericarditis in association with COVID-19 ARNm-vaccination: cases from a regional pharmacovigilance centre. *Glob Cardiol Sci Pract* 2021; 2021(3): e202118.
31. Kerneis M, Bihan K, Salem JE. COVID-19 vaccines and myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis* 2021; 114(6-7): 515-7.
32. Kim HW, Jenista ER, Wendell DC, et al. Patients With Acute Myocarditis Following ARNm COVID-19 Vaccination. *JAMA Cardiol* 2021; 6(10): 1196-201.
33. King WW, Petersen MR, Matar RM, Budweg JB, Cuervo Pardo L, Petersen JW. Myocarditis following ARNm vaccination against SARS-CoV-2, a case series. *Am Heart J Plus* 2021; 8: 100042.
34. Kounis NG, Mplani V, Koniari I, Velissaris D. Hypersensitivity myocarditis and COVID-19 vaccines. *Kardiol Pol* 2021.
35. Larson KF, Ammirati E, Adler ED, et al. Myocarditis After BNT162b2 and ARNm-1273 Vaccination. *Circulation* 2021; 144(6): 506-8.
36. Lazaros G, Anastassopoulou C, Hatziantoniou S, et al. A case series of acute pericarditis following COVID-19 vaccination in the context of recent reports from Europe and the United States. *Vaccine* 2021; 39(45): 6585-90.
37. Luk A, Clarke B, Dahdah N, et al. Myocarditis and Pericarditis After COVID-19 ARNm Vaccination: Practical Considerations for Care Providers. *Can J Cardiol* 2021; 37(10): 1629-34.

38. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, et al. Symptomatic Acute Myocarditis in 7 Adolescents After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. *Pediatrics* 2021; 148(3).
39. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 ARNm Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021; 385(23): 2140-9.
40. Minocha PK, Better D, Singh RK, Hoque T. Recurrence of Acute Myocarditis Temporally Associated with Receipt of the ARNm Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine in a Male Adolescent. *J Pediatr* 2021; 238: 321-3.
41. Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. Myocarditis Following Immunization With ARNm COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol* 2021; 6(10): 1202-6.
42. Navar AM, McNally E, Yancy CW, O’Gara PT, Bonow RO. Temporal Associations Between Immunization With the COVID-19 ARNm Vaccines and Myocarditis: The Vaccine Safety Surveillance System Is Working. *JAMA Cardiol* 2021; 6(10): 1117-8.
43. Nevet A. Acute myocarditis associated with anti-COVID-19 vaccination. *Clin Exp Vaccine Res* 2021; 10(2): 196-7.
44. O’Leary ST, Maldonado YA. Myocarditis After SARS-CoV-2 Vaccination: True, True, and... Related? *Pediatrics* 2021; 148(3).
45. Rosner CM, Genovese L, Tehrani BN, et al. Myocarditis Temporally Associated With COVID-19 Vaccination. *Circulation* 2021; 144(6): 502-5.
46. Schauer J, Buddhe S, Colyer J, et al. Myopericarditis After the Pfizer Messenger Ribonucleic Acid Coronavirus Disease Vaccine in Adolescents. *J Pediatr* 2021; 238: 317-20.
47. Shay DK, Shimabukuro TT, DeStefano F. Myocarditis Occurring After Immunization With ARNm-Based COVID-19 Vaccines. *JAMA Cardiol* 2021; 6(10): 1115-7.
48. Shiravi AA, Ardekani A, Sheikhabaei E, Heshmat-Ghahdarijani K. Cardiovascular Complications of SARS-CoV-2 Vaccines: An Overview. *Cardiol Ther* 2021: 1-9.
49. Viskin D, Topilsky Y, Aviram G, et al. Myocarditis Associated With COVID-19 Vaccination: Echocardiography, Cardiac Tomography, and Magnetic Resonance Imaging Findings. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021; 14(9): e013236.
50. Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med* 2021; 385(23): 2132-9.

51. Gurdasani D, Bhatt S, Costello A, et al. Vaccinating adolescents against SARS-CoV-2 in England: a risk-benefit analysis. *J R Soc Med* 2021; 114(11): 513-24.
52. EPI-Phare (Epidemiologie des produits de santé). Myocardite et péricardite après la vaccination Covid-19 (8 Novembre 2021). <https://www.epi-phare.fr/rapports-etudes-et-publications/myocardite-pericardite-vaccination-covid19/>.
53. Buchan SA, Seo CY, Johnson C, et al. Epidemiology of myocarditis and pericarditis following ARNm vaccines in Ontario, Canada: by vaccine product, schedule and interval. *medRxiv* 2021: 2021.12.02.21267156.
54. Anders Husby JVH, Emil Fosbøl, Emilia Myrup Thieson, Morten Madsen, Reimar W Thomsen, Henrik T Sørensen, Morten Andersen, Jan Wohlfahrt, Gunnar Gislason, Christian Torp-Pedersen, Lars Køber, Anders Hviid, SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ* 2021; 375 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068665> (Published 16 December 2021) 2021.
55. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Actualización sobre el riesgo de miocarditis y pericarditis con las vacunas de ARNm frente a la COVID-19. Fecha de publicación: 9 de diciembre de 2021. Categoría: Medicamentos de uso humano, farmacovigilancia, COVID-19 Referencia: MUH (FV), 19/2021. 2021.
56. Høeg TB, Krug A, Stevenson J, Mandrola J. SARS-CoV-2 ARNm Vaccination-Associated Myocarditis in Children Ages 12-17: A Stratified National Database Analysis. *medRxiv* 2021: 2021.08.30.21262866.
57. Kadkhoda K. Post RNA-based COVID vaccines myocarditis: Proposed mechanisms. *Vaccine* 2021.
58. Chua GT, Kwan MYW, Chui CSL, et al. Epidemiology of Acute Myocarditis/Pericarditis in Hong Kong Adolescents Following Comirnaty Vaccination. *Clin Infect Dis* 2021.
59. Patel YR, Louis DW, Atalay M, Agarwal S, Shah NR. Cardiovascular magnetic resonance findings in young adult patients with acute myocarditis following ARNm COVID-19 vaccination: a case series. *J Cardiovasc Magn Reson* 2021; 23(1): 101.
60. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* 2021.
61. Salzman T. With nearly 5 million children getting COVID vaccines, no safety problems have been seen, CDC director says. <https://abcnews.go.com/Health>

- th/cdc-director-rochelle-walensky-concerns-myocarditis-millions-children/story?id=81659883. ABCnews. 2021.
62. John R. Su M, PhD, MPH. Vaccine Safety Team. CDC COVID-19 Vaccine Task Force,. COVID-19 vaccine safety updates: Primary series in children and adolescents ages 5–11 and 12–15 years, and booster doses in adolescents ages 16–24 years. Advisory Committee on Immunization Practices January 5, 2022 (available at: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj49KH5r6n1A-hXHyIUKHVLCCMcQFnoECAoQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Facip%2Fmeetings%2Fdownloads%2Fslides-2022-01-05%2F02-COVID-Su-508.pdf&usg=AOvVaw3FieF8nu-GUz8KnHr2w9GUz>). 2022.
 63. John R. Su M, PhD, MPH. Vaccine Safety Team. CDC COVID-19 Vaccine Task Force,. Adverse events among children ages 5–11 years after COVID-19 vaccination: updates from v-safe and the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Dec 13, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/05-COVID-Su-508.pdf>. 2021.
 64. Haaf P, Kuster GM, Mueller C, et al. The very low risk of myocarditis and pericarditis after ARNm COVID-19 vaccination should not discourage vaccination. *Swiss Med Wkly* 2021; 151: w30087.
 65. Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, et al. Use of COVID-19 Vaccines After Reports of Adverse Events Among Adult Recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and ARNm COVID-19 Vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70(32): 1094-9.
 66. Oliver S. EtR Framework: Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in children aged 5–11 years (ACIP Meeting November 2, 2021). Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-11-2-3/08-COVID-Oliver-508.pdf>.
 67. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* 2021.
 68. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000; 182(2): 383-90.
 69. Wasley A, Miller JT, Finelli L. Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2005. *MMWR Surveill Summ* 2007; 56(3): 1-24.
 70. CDC. 2007-08 U.S. INFLUENZA SEASON SUMMARY. <https://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2007-2008/07-08summary.htm>.
 71. Vogt TM, Wise ME, Bell BP, Finelli L. Declining hepatitis A mortality in

-
- the United States during the era of hepatitis A vaccination. *J Infect Dis* 2008; 197(9): 1282-8.
72. National Notifiable Diseases Surveillance System with additional serogroup and outcome data from Enhanced Meningococcal Disease Surveillance for 2015-2019.
73. Roush SW, Murphy TV. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *Jama* 2007; 298(18): 2155-63.
74. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996; 174 Suppl 1: S5-11.



En col·laboració amb:

