

TRABAJO DE FIN DE GRADO 2021/2022

TITULO:

“PERFIL CLÍNICO DE LAS MIOCARDITIS TRAS VACUNACIÓN COVID: COMPARACIÓN CON LAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD”



Autor: Pablo Toledo Espinilla

Tutor: Dr. Juan Carlos Muñoz San José

Profesor Asociado, Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología, Unidad Docente de Cardiología. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

Jefe de Unidad, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

Co-tutor: Dra. Cristina Tapia Ballesteros

Cardiólogo, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

ÍNDICE

A. RESUMEN	3
B. ANTECEDENTES SOBRE EL TEMA DEL PROYECTO	3
C. HIPÓTESIS. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	7
D. DISEÑO DEL ESTUDIO, MATERIAL Y MÉTODOS. VARIABLES DEL ESTUDIO	7
E. RESULTADOS	9
F. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	18
G. BIBLIOGRAFÍA	20
H. ANEXOS	22

A. RESUMEN

Estudio observacional retrospectivo que incluye un total de 37 pacientes (34 hombres y 3 mujeres), que pertenecen al Área de Salud Valladolid Oeste (Hospital Universitario Río Hortega), con el diagnóstico clínico de miocarditis confirmada por los hallazgos en RM cardiaca e ingresados entre el año 2018 y el año 2021.

El objetivo del trabajo es comparar el perfil clínico de las miocarditis adquiridas en la comunidad respecto a aquellas miocarditis aparecidas tras vacunación contra SARS-CoV-2 de tipo ARNm.

B. ANTECEDENTES SOBRE EL TEMA DEL PROYECTO

En 1995 se estableció la definición de miocarditis por la Organización mundial de la salud (OMS) como: Enfermedad inflamatoria aguda del miocardio diagnosticada por criterios histológicos, inmunológicos e inmunohistoquímicos establecidos previamente (1).

La etiología de la miocarditis es muy amplia (Tabla 1).

Tabla 1. Etiología de la miocarditis

Etiología de la miocarditis	
Virus	Enterovirus, adenovirus, parvovirus B19, virus herpes (Ebstein-Barr, CMV, virus varicela zoster, herpesvirus humano), VIH, VHC, virus influenza, eritrovirus.
Bacterias	Streptococcus A, streptococcus pneumoniae, tuberculosis, mycoplasma, chlamydia, salmonella spp.
Hongos	Aspergillus, candida, cryptococcus.
Protozoos	Toxoplasma Gondii, trypanosoma cruzi, esquistosomiasis.
Enfermedades Sistémicas autoinmunes	Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, dermatomiositis, granulomatosis de Wegener, miastenia gravis, enfermedad de Churg-Strauss, síndrome de Sjogren.
Alérgenos	Vacunas: Toxoide tetánico, vacuna de la viruela. Fármacos: Tetraciclinas, cefalosporinas, tiazidas, sulfamidas.
Fármacos y drogas	Catecolaminas, cocaína, etanol, anfetaminas, ciclofosfamida, alcohol.
Agentes físicos	Hierro, cobre, radioterapia, hipotermia, golpe de calor.

En la mayoría de las ocasiones se produce por procesos infecciosos, siendo la gran mayoría virales, siendo el factor etiológico más importante en nuestro medio. Destacan los adenovirus, enterovirus, citomegalovirus, HHV-6, VEB y Parvovirus B19. Algunos estudios han revelado que en hasta un 30% de las miocarditis se han encontrado múltiples procesos infeccioso (2). También se han descrito casos de miocarditis relacionados con procesos autoinmunitarios, fármacos y sustancias tóxicas (3).

En cuanto a la patogenia, no está del todo clara, parece la miocarditis está causada por una respuesta exagerada del sistema inmune humoral y celular contra el miocardio, suele ser provocada por la presencia de proteínas del miocito que actúan como autoantígenos (4). Podemos diferenciar 3 fases dentro de la miocarditis.

- Una primera fase aguda, que tiene lugar en días, en la que se produce la invasión del miocito, esta invasión se produce por el mecanismo que produzca esta miocarditis que normalmente son virus, lo que produce la activación del sistema inmune que provoca una respuesta inmune innata, con invasión de células killer y macrófagos activados que secretan citoquinas proinflamatorias. En esta fase es imprescindible la producción de interferones (alfa, beta y gamma), y así detener la replicación vírica.
- A continuación se inicia la segunda fase, de semanas a meses de duración, en la que se desarrolla la respuesta inmune adaptativa, y se producen linfocitos T activados contra el patógeno, estos linfocitos y anticuerpos también pueden actuar contra proteínas miocárdicas y empeorar el daño miocárdico.
- La gran mayoría de pacientes acabará eliminando el virus y por lo tanto finalizando el proceso, pero habrá un bajo porcentaje de pacientes en los que siga actuando la respuesta inmune producida, incluso habiendo eliminado el virus, y se producirá un deterioro de la función ventricular, pudiendo desarrollar una miocardiopatía dilatada (5).

Respecto a su epidemiología, se desconoce la incidencia real de esta patología por la variabilidad y falta de unificación en los criterios diagnósticos establecidos (6). Se estima que pueden existir alrededor de 8-10 casos cada 100000 habitantes, cifra que podría ser mayor al existir algunos casos de miocarditis no identificados: miocarditis silentes, muerte súbita, casos con elevada complejidad diagnóstica (7). Existe un pico de incidencia entre la segunda y la tercera década de la vida, siendo responsable en algunos estudios de hasta un 10% de casos de muerte súbita en pacientes jóvenes (8). Los síntomas de presentación de una miocarditis son muy inespecíficos, e incluyen fiebre, dolor torácico (de perfil isquémico), disnea y palpitaciones, que pueden acompañarse de arritmias y evolucionar a insuficiencia cardíaca, aunque su curso es

habitualmente benigno. El diagnóstico inicial es clínico, apoyado en una serie de pruebas complementarias, como son:

Electrocardiograma:

Hallazgos poco específicos para el diagnóstico de miocarditis. Entre ellos destacan alteraciones de la onda T, alteraciones del segmento ST, bloqueos AV (9). En algunas ocasiones los cambios en el segmento ST que se producen durante la miocarditis pueden asemejar a los que se producen durante un infarto agudo de miocardio. Según algunos estudios (10), los cambios electrocardiográficos que se asocian a mal pronóstico son el ensanchamiento del QRS y la presencia de ondas Q. En algunas ocasiones las miocarditis se acompañan de pericarditis aguda, por lo que en algunas ocasiones podemos encontrar descenso del segmento PR (11).

Pruebas de imagen:

- Ecocardiograma: No hay datos ecocardiográficos específicos de miocarditis, nos sirve para valorar el tamaño ventricular, la función sistólica y diastólica, así como la presencia de derrame pericárdico que se asocia en muchas ocasiones a miocarditis.
- La resonancia magnética cardiaca se ha convertido en una de las principales herramientas para la evaluación de la inflamación miocárdica (12). Sus inconvenientes son su elevado coste y su baja disponibilidad, ya que no está disponible en todos los centros sanitarios. Entre sus ventajas hay que destacar que no es invasiva, y que no genera radiaciones ionizantes para el paciente.
- Coronariografía: Su principal indicación es para hacer un diagnóstico diferencial con otras causas, como por ejemplo, el infarto agudo de miocardio.

Pruebas de laboratorio:

- Marcadores de daño miocárdico, su elevación indica la presencia de daño miocárdico, el problema es que no son solo específicos de la miocarditis, pudiéndose elevar en otras patologías, como podrían ser los síndromes coronarios agudos. Los marcadores utilizados son las troponinas, ya que estas presentan una especificidad mayor en el músculo cardíaco.
- Existen otros marcadores como la VSG, la PCR o los leucocitos, pero debido a la baja especificidad que presentan, hace que no sean suficientes para el diagnóstico de miocarditis.

Biopsia endomiocárdica:

Es la técnica “*patrón oro*” para el diagnóstico de la miocarditis, ya que es la única técnica que nos permite obtener un diagnóstico de confirmación, además de permitirnos caracterizar el subtipo histológico de miocarditis. Es una técnica invasiva, con elevado número de complicación de en torno al 1 y 2% (13). Para la toma de biopsias es necesario tomar varias muestras de diferentes zonas, ya que la afectación miocárdica suele tener una afectación parcheada. Sin embargo, actualmente la resonancia magnética cardiaca, junto con las pruebas electrocardiográficas y analíticas, son las más utilizadas para establecer el diagnóstico de miocarditis, dejando la biopsia endomiocárdica en un segundo plano: su uso queda restringido ante casos sospechosos de miocarditis, que no mejoran con el tratamiento o casos persistentes de miocarditis.

Miocarditis y COVID

En el contexto de la actual pandemia de Coronavirus, recientemente se han descrito casos de miocarditis en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). La afectación miocárdica, puede producir durante las diferentes fases de la infección, así como una afectación tardía una vez pasada la infección. No se han aclarado todavía los mecanismos de la afectación cardiaca durante la infección por SARS-CoV-2, pero si se han identificado partículas de este en el tejido cardiaco mediante las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por lo que parece que podría estar causado por un mecanismo de cardiotoxicidad directa (14).

Ante el avance de la actual pandemia de SARS-CoV-2 y la creación de diferentes vacunas contra la infección por COVID 19, diferentes estudios describen casos de miocarditis en pacientes que habían sido vacunados recientemente contra el SARS-CoV-2 con las vacunas de ARNm (Pfizer-Bio Tech 2 dosis y vacuna de 2 dosis de Moderna) (15). Estos casos de miocarditis han sucedido tanto en pacientes que habían pasado previamente la infección por SARS-CoV-2 y habían sido vacunados con la primera de las dosis, como en pacientes que no habían sido infectados de SARS-CoV-2 y habían recibido alguna de las dosis de la vacuna. Ésta relación temporal directa señala hacia una relación causal de estos casos de miocarditis con la administración de vacunas de ARNm contra el coronavirus.

C. HIPÓTESIS. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

HIPOTESIS

En el contexto de la actual situación epidemiológica, se han descritos casos clínicos de miocarditis en estrecha relación temporal con la vacunación contra el SARS-COV-2 con los diferentes tipos de vacunas ARNm (Spikevax, Comirnaty), por lo que se establece una relación causal de su aparición con dicha vacunación. El curso clínico de este tipo de miocarditis no está aún establecido, aunque datos preliminares señalan un curso clínico benigno.

Se plantea la hipótesis de que la miocarditis en relación con la vacunación SARS-COV-2 (ARNm) puede presentar un peor curso clínico respecto a las adquiridas en la comunidad, dado que conlleva una importante carga viral que podría condicionar una mayor respuesta inmune.

Los objetivos son por tanto los siguientes:

OBJETIVO PRIMARIO:

1. El objetivo del estudio es comparar dos grupos de pacientes con diagnóstico clínico de miocarditis: un grupo de pacientes con miocarditis tras vacunación contra el SARS-COV-2 y otro grupo de pacientes con miocarditis adquirida en la comunidad en el periodo de estudio.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Comparar las características clínicas basales de ambos grupos de pacientes.
2. Comparar datos analíticos de ambos grupos de pacientes (marcadores de necrosis miocárdica e inflamación).
3. Comparar datos de resonancia magnética cardiaca obtenida en ambos grupos de pacientes.
4. Comparar datos de evolución durante hospitalización y en el seguimiento en ambos grupos de pacientes.

D. DISEÑO DEL ESTUDIO, MATERIAL Y MÉTODOS. VARIABLES DEL ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo que abarcó a los pacientes con diagnóstico clínico de miocarditis desde el año 2018 a 2021 ambos inclusive, en el área de salud de

Valladolid Oeste (área de referencia de 214.987 habitantes, mayores de 18 años). En la muestra se incluye un total de 37 pacientes, de los cuales 5 fueron diagnosticados posteriormente a la administración de la vacuna tipo ARNm contra el SARS-COV-2, todos ellos durante el año 2021.

Criterios de inclusión:

- a. Pacientes con diagnóstico clínico de miocarditis. Se incluyen los casos que cumplen criterios clínicos, analíticos y por resonancia magnética cardíaca de miocarditis, ingresados en el Área de Salud Valladolid Oeste (Hospital Universitario Río Hortega).
- b. Edad > 18 años.

Criterios de exclusión:

- a. Se excluyen los pacientes que si bien tuvieron este diagnóstico inicial al ingreso, finalmente fue excluido debido a que las pruebas complementarias realizadas no permitían diagnóstico definitivo de miocarditis (no hallazgos compatibles en resonancia magnética cardíaca).

VARIABLES DEL ESTUDIO

1. Variables relacionadas con las características clínicas basales de los pacientes:
 - a. Variables demográficas (sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal).
 - b. Factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, colesterol, cardiopatía previa).
 - c. Sintomatología del paciente (fiebre, dolor torácico, disnea, mialgias, palpitaciones).
2. Variables relacionadas con los datos analíticos de los pacientes:
 - a. Generales (función renal, hepática, sistemático de sangre).
 - b. Perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos).
 - c. Marcadores de proceso inflamatorio (proteína C reactiva, leucocitos, porcentaje de polimorfonucleares).
 - d. Marcadores de daño cardíaco (troponina ingreso, troponina máxima, NT-proBNP).
3. Datos electrocardiográficos.
 - a. Alteraciones del ritmo cardíaco (arritmias)
 - b. Alteraciones electrocardiográficas de la repolarización (segmento ST, onda T, descenso del intervalo PR).

4. Datos de resonancia magnética cardíaca.
 - a. Datos función ventricular izquierda (volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (ml), volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (ml), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%), presencia o no de derrame pericárdico).
 - b. Área de edema en secuencias específicas (potenciadas en T2) y de realce tardío tras contraste intravenoso (Gadolinio) en eje corto ventrículo izquierdo.
5. Datos de hospitalización y seguimiento.
 - a. Datos de hospitalización (días de ingreso, complicaciones durante el ingreso).
 - b. Tratamiento al alta.
 - c. Datos de seguimiento (presencia o no de complicaciones).

ANÁLISIS DE DATOS

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las distintas variables recogidas en ambos grupos de pacientes. Posteriormente se analizaron las diferencias en los datos obtenidos entre ambos grupos de pacientes, según variables clínicas, analíticas, electrocardiográficas, pruebas de imagen, y datos de evolución hospitalaria y en seguimiento. Las variables cuantitativas se han expresado como media y desviación estándar, y se compararon mediante análisis de t de Student y pruebas no paramétricas (prueba U de Mann-Whitney). Las variables cualitativas se han expresado mediante porcentajes y se compararon mediante la prueba exacta de Fisher. Se realizó un análisis de supervivencia libre de eventos (Curvas de Kaplan-Meier) con los datos del seguimiento. Se considera significativo un valor de $p < 0,05$.

E. RESULTADOS

Se han incluido en el estudio un total de 37 pacientes (34 varones y 3 mujeres) pertenecientes al Área Oeste de referencia de Valladolid (Hospital Universitario Río Hortega) con diagnóstico clínico de miocarditis entre los años 2018 y 2021. De ellos 32 pacientes han desarrollado una miocarditis adquirida en la comunidad (grupo No COVID) y 5 pacientes con diagnóstico de miocarditis tras haber sido vacunados recientemente contra el SARS-CoV-2 (3 con Spikevax, 2 con Comirnaty, grupo vacuna COVID). Ambas vacunas precisaban de 2 dosis: en los casos de la vacuna Spikevax (Moderna) la dosis relacionada fue la 1ª en todos los casos, mientras que en los casos de vacuna Comirnaty (Pfizer) fue la 2ª dosis en ambos.

A efectos comparativos, con los datos obtenidos del censo de habitantes con tarjeta sanitaria y edad >18 años del Área Oeste (214.987 habitantes), se estima en nuestra población de referencia con edad >18 años una incidencia anual de miocarditis comunitaria - tomando los datos del año 2019, con 16 casos - de 7,4 casos por 100.000 habitantes. En el caso de miocarditis post vacunal, con los datos de Castilla y León de población completamente vacunada a 31 de diciembre de 2021 de un 83,8% (180.159 habitantes en nuestra área de referencia), la incidencia anual se estima de 2,8 casos /100.000 habitantes vacunados.

A continuación, se exponen los diferentes datos analizados de la muestra del estudio, realizándose un análisis comparativo entre ambos grupos.

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES

Los datos clínicos más relevantes se recogen en la tabla 2, sin encontrarse diferencias significativas entre grupos. La edad media fue de $30,06 \pm 10,80$ años para el grupo No COVID y de $32,80 \pm 10,84$ para los pacientes con miocarditis COVID, siendo predominante el sexo masculino en ambos grupos, con un 90,6 % en los No COVID y un 100 % de varones en el grupo de miocarditis COVID.

Tabla 2. Características clínicas basales de los pacientes incluidos (n=37)

	Miocarditis No COVID (n=32)	Miocarditis COVID (n=5)	Valor p
Edad (años)	30 ± 10	32 ± 10	0,602
Rango	17-70	14-41	
Género: % (n)			
Varones	90,6 (29)	100 (5)	1,0
Mujeres	9,4 (3)	0	1,0
Factores de riesgo: % (n)			
Hipertensión arterial	0 (0)	0 (0)	--
Diabetes Mellitus	0 (0)	0 (0)	--
Dislipemia	12,5 (4)	40 (2)	0,17
Tabaco	31,3 (10)	40 (2)	1,0
Cardiopatía previa:			
Miocarditis	3,1 (1)	0 (0)	0,45
Pericarditis	3,1 (1)	0 (0)	0,45
Otras	3,1 (1)	20 (1)	0,45

En cuanto a la presencia de factores de riesgo, dada la edad media de los pacientes incluidos, no había pacientes hipertensos ni diabéticos en la muestra del estudio. En cuanto a la dislipemia un 12,5% de los No COVID y un 40 % de los COVID presentaban dislipemia; un 31,3% de los No COVID y un 40% de los COVID eran fumadores. Respecto a antecedentes de cardiopatía previa solo un 1 paciente del grupo No COVID refería un cuadro clínico de miocarditis, previo al episodio estudiado. Otro paciente No COVID presentaba una cardiopatía congénita (estenosis por membrana subaórtica).

B. MANIFESTACIONES CLINICAS AL INGRESO.

En la siguiente tabla (Tabla 3) se recogen los síntomas que presentaron los pacientes de nuestro estudio al ingreso (fiebre, dolor torácico, disnea, palpitaciones y mialgias), sin diferencias significativas entre grupos.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de los pacientes incluidos (n=37)

	Miocarditis No COVID (n=32)	Miocarditis COVID (n=5)	Valor p
Fiebre % (n)	46,9 (15)	40 (2)	1,0
Dolor torácico % (n)	100 (32)	80 (4)	0,135
Disnea % (n)	31,3 (10)	60 (3)	0,321
Palpitaciones % (n)	3,1 (1)	20 (1)	0,255
Mialgias % (n)	9,4 (3)	20 (1)	0,456

La causa más prevalente para ambos grupos fue el dolor torácico con un 100 % (n=32) en los pacientes con miocarditis No COVID, y de un 80% (n=4) en los pacientes con miocarditis tras la vacuna COVID. El segundo síntoma más frecuente para los pacientes con miocarditis NO COVID fue la fiebre con un 46,9 % (n=15) y para el grupo de la miocarditis vacuna COVID, el segundo síntoma más frecuente fue la disnea con un 60% (n=3). Las palpitaciones y las mialgias fueron síntomas muy poco frecuentes dentro de los pacientes de nuestro estudio.

2. DATOS ANALITICOS

Los datos analíticos generales (creatinina plasmática, bilirrubina total, perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos), hemoglobina), de inflamación (leucocitos, % de polimorfonucleares, proteína C reactiva, dímero D), y los marcadores de daño cardíaco (troponina ultrasensible I al ingreso, troponina máxima, NT-proBNP) se muestran en la siguiente tabla (Tabla 4).

Tabla 4. Características analíticas basales de los pacientes incluidos (n=37)

	Miocarditis No COVID (n=32)	Miocarditis COVID (n=5)	Valor p
Creatinina plasmática (mg/dL)	0,86 ± 0,14	0,83 ± 0,18	0,641
Bilirrubina total (mg/dL)	0,80 ± 0,28	0,62 ± 0,17	0,193
Hemoglobina (g/dL)	14,844 ± 0,96	14,680 ± 0,66	0,719
Leucocitos	9065 ± 3481	9590 ± 3307	0,755
%PMN	62,816 ± 13,08	64,300 ± 9,48	0,810
Proteína C reactiva PCR (mg/dL)	62,43 ± 99,69	53,99 ± 72,49	0,858
Dímero D	340,65 ± 239,307	487,75 ± 369,941	0,329
Perfil lipídico:			
Colesterol total (mg/dL)	164,55 ± 46,45	188,25 ± 40,975	0,354
LDL – Colesterol (mg/dL)	96,16 ± 46,24	137,25 ± 53,934	0,130
HDL – Colesterol (mg/dL)	44,16 ± 21,67	35,25 ± 10,07	0,437
Triglicéridos (mg/dL)	118,35 ± 37,823	143,50 ± 80,85	0,330
Marcadores cardiacos:			
Troponina I US ingreso (pg/ml)	5223 ± 8092	4419 ± 5520	0,832
Troponina I US máxima (pg/ml)	10494 ± 12368	8521 ± 9750	0,737
NT-proBNP (pg/mL)	459,33 ± 328,22	298,33 ± 241,17	0,531

Como se muestra, no hubo diferencias significativas en los marcadores de inflamación (PCR, leucocitos y polimorfonucleares, ni en el grado de daño miocárdico (troponina I ultrasensible) o en marcador de insuficiencia cardiaca NT-proBNP.

3. DATOS DEL ELECTROCARDIOGRAMA.

En la siguiente tabla (Tabla 5) se muestran las comparaciones entre los dos grupos del estudio en lo referente a los hallazgos en el ECG: cabe destacar que la gran mayoría de pacientes (87,5% en el grupo No COVID y 100 % de los pacientes del grupo COVID) presentaron alguna alteración electrocardiográfica durante el proceso de miocarditis. Todos los pacientes presentaban ritmo sinusal.

Tabla 5. Datos del electrocardiograma

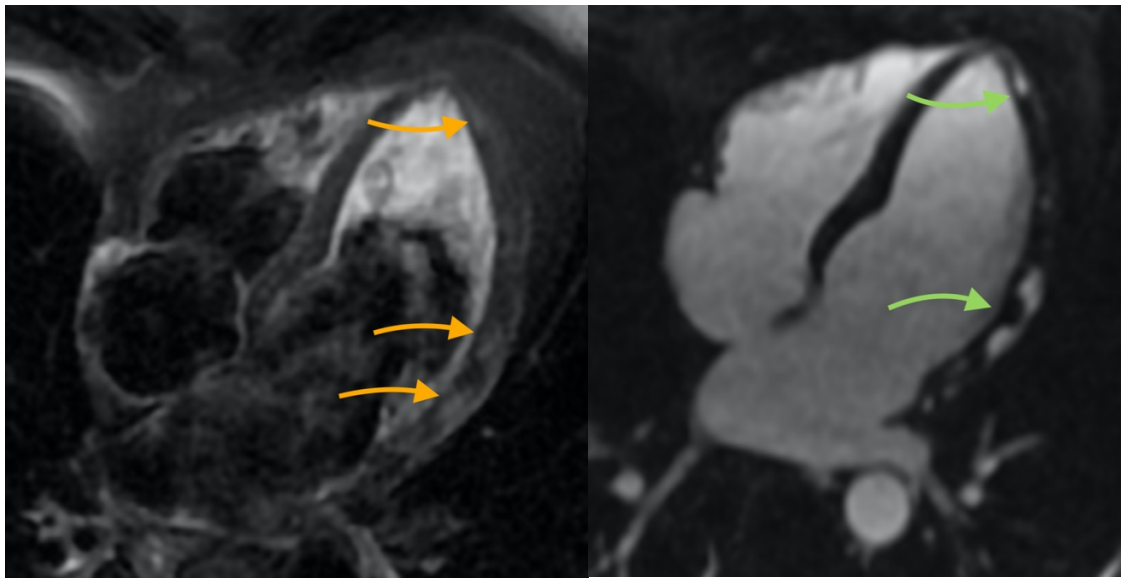
	Miocarditis No COVID (n=32)	Miocarditis COVID (n=5)	Valor p
ECG alterado % (n)	87,5 (28)	100 (5)	1
Elevación segmento ST % (n)	59,4 (19)	80 (4)	0,630
Alteración onda T % (n)	34,4 (11)	20 (1)	1
Descenso PR % (n)	15,6 (5)	0 (0)	1

Así, podemos apreciar como dentro de las alteraciones electrocardiográficas de los pacientes del estudio, lo más frecuente para ambos grupos del estudio fue la presencia de alteraciones en el segmento ST del electrocardiograma (elevación del segmento ST). En cuando al descenso del PR (hallazgo específico de la pericarditis, en ocasiones asociada a miocarditis), podemos observar que 5 pacientes del grupo No COVID presentaron dicha anomalía electrocardiográfica.

4. DATOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) CARDÍACA

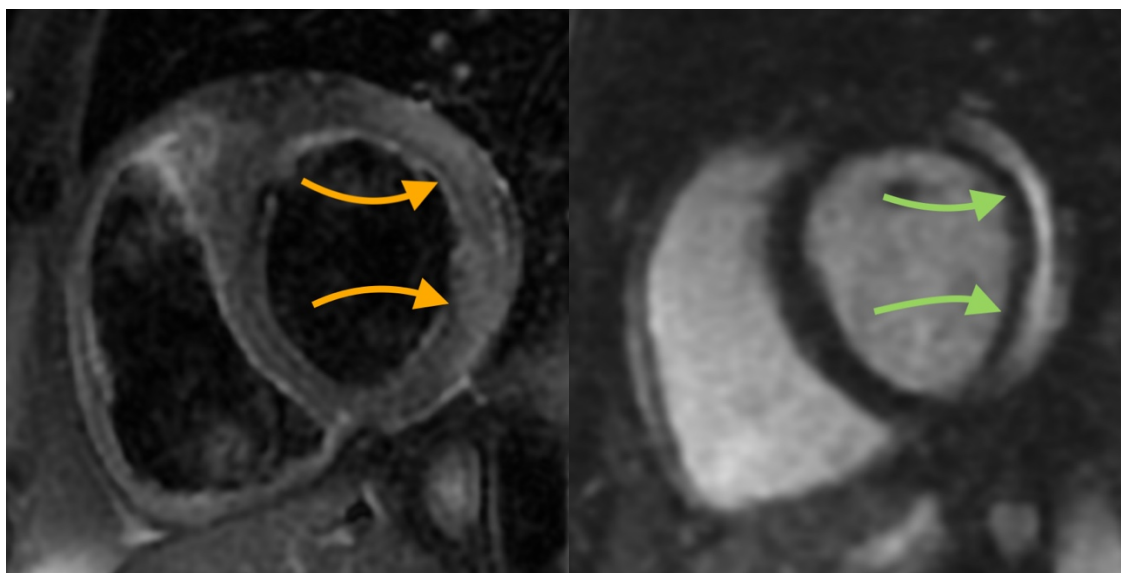
El diagnóstico de miocarditis se confirmaba con la presencia en la RM de áreas de edema miocárdico de distribución intramiocárdica o epicárdica en secuencias específicas (potenciadas en T2) y con realce tardío en las secuencias realizadas tras contraste (gadolinio) (Figura 1).

Figura 1. Imágenes de RM cardiaca en paciente con miocarditis (grupo COVID).



A
B
Proyección en 4 cámaras de ventrículo izquierdo.

- A) Secuencias de edema (potenciadas en T2), muestra edema subepicárdico cara lateral y apical (señal más intensa, blanca: flechas naranjas).
- B) Secuencias de realce tardío (tras contraste), captación con señal hiperintensa de la misma localización (flechas verdes)



A
B
Proyección en eje corto de ventrículo izquierdo.

- A) Secuencias de edema (potenciadas en T2), muestra edema subepicárdico cara lateral (señal más intensa, blanca: flechas naranjas).
- B) Secuencias de realce tardío (tras contraste), captación con señal hiperintensa de la misma localización (flechas verdes)

En la siguiente tabla (Tabla 6), se muestran los datos analizados de la resonancia magnética cardíaca (volumen tele-diastólico del ventrículo izquierdo, volumen tele-sistólico del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección, área de edema/realce tardío y presencia o no de derrame pericárdico).

Tabla 6. Datos de RM cardíaca de los pacientes del estudio

	Miocarditis No COVID (n=32)	Miocarditis COVID (n=5)	Valor p
Días de retraso RM	2,69 ± 1,82	4,80 ± 4,43	0,062
Vol TD VI (ml)	141,84 ± 18,08	163,40 ± 16,08	0,017
Indexado por ASC	75,28 ± 8,16	77,04 ± 5,28	0,64
Vol TS VI (ml)	52,25 ± 10,192	75,20 ± 30,425	0,002
Indexado por ASC	27,71 ± 5,01	35,34 ± 13,92	0,23
Fracción eyección (%)	63,81 ± 4,525	65,20 ± 3,03	0,514
Área de edema /realce tardío (cm ²), eje corto	3,1 ± 3,1	3,8 ± 4,1	0,237
Presencia de derrame pericárdico % (n)	16 (5)	0 (0)	0,057

Como ocurre con los marcadores de daño miocárdico, la extensión de la miocarditis expresada como el área de edema/realce tardío fue similar en ambos grupos de pacientes. Si bien los datos de volúmenes tele-diastólicos del VI era superiores en el grupo de miocarditis COVID, al ajustar por área de superficie corporal (ASC, superior en estos mismos pacientes: 2,12±0,16 versus 1,88±0,17 en No COVID; p=0,009), esa diferencia desaparece. En todos los casos la función sistólica del ventrículo izquierdo fue normal, sin diferencias entre grupos.

Observamos que un 16% de los pacientes No COVID presentaron derrame pericárdico, y ninguno de los pacientes COVID lo presentaron, destacando un valor de p cerca de la significación estadística (p=0.057). Este hallazgo está en relación con el cambio del ECG ya descrito en relación con pericarditis asociada (descenso PR) en los pacientes No COVID.

5. DATOS DE HOSPITALIZACIÓN Y DE SEGUIMIENTO

En la siguiente tabla (Tabla 7) se muestran las diferentes variables estudiadas en lo que se refiere a evolución durante hospitalización (días de ingreso, complicaciones durante el ingreso, tratamiento al alta) y los datos del seguimiento (presencia o no de complicaciones).

No hubo diferencias significativas en cuanto a los días de ingreso entre grupos; destacar que en algunos de los casos estos datos pueden estar influenciados por el día de ingreso del paciente, debido a que, si el paciente ingresa durante fin de semana, se retrasaba la realización de pruebas (pe: la resonancia magnética), con lo que esto también alarga los días de hospitalización.

Se realizó cateterismo (coronariografía diagnóstica) para descartar enfermedad coronaria como causa de síntomas en 8 paciente No COVID y en 2 pacientes COVID, en todos los casos con coronarias sin lesiones.

Tabla 7. Datos de hospitalización

	Miocarditis No COVID (n=32)	Miocarditis COVID (n=5)	Valor p
Días de ingreso (días)	5,25 ± 1,83	6,40 ± 7,05	0,422
Cateterismo realizado % (n)	25 (8)	60 (3)	0,005
Presencia de complicaciones % (n)	15,6 (5)	0 (0)	1,0
Tratamiento al alta % (n)			0,250
AAS	3,1 (1)	20 (1)	
AINEs	31,3 (10)	20 (1)	
Betabloqueantes	6,3 (2)	0 (0)	
IECAs	3,1 (1)	20 (1)	

AAS= Acido Acetil salicílico. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Respecto a las complicaciones durante el ingreso, no hubo complicaciones graves (no muertes, no insuficiencia cardíaca, no arritmias) en ningún paciente. En el grupo No COVID 5 pacientes presentaron complicaciones leves: 1 paciente con reaparición del dolor torácico, y 4 con signos radiológicos de neumonía, todos ellos con buena evolución con antibiótico. Ningún paciente con miocarditis COVID presento complicaciones durante su ingreso.

Al alta, no hubo diferencias en los tratamientos prescritos, sobre todo antiinflamatorios (AAS, AINEs).

En cuanto al seguimiento (Tabla 8), la gran mayoría pacientes han tenido un seguimiento posterior al ingreso (superior al 80%). Un paciente del grupo COVID no pudo ser localizado al cambiar su residencia.

Tabla 8. Datos de seguimiento

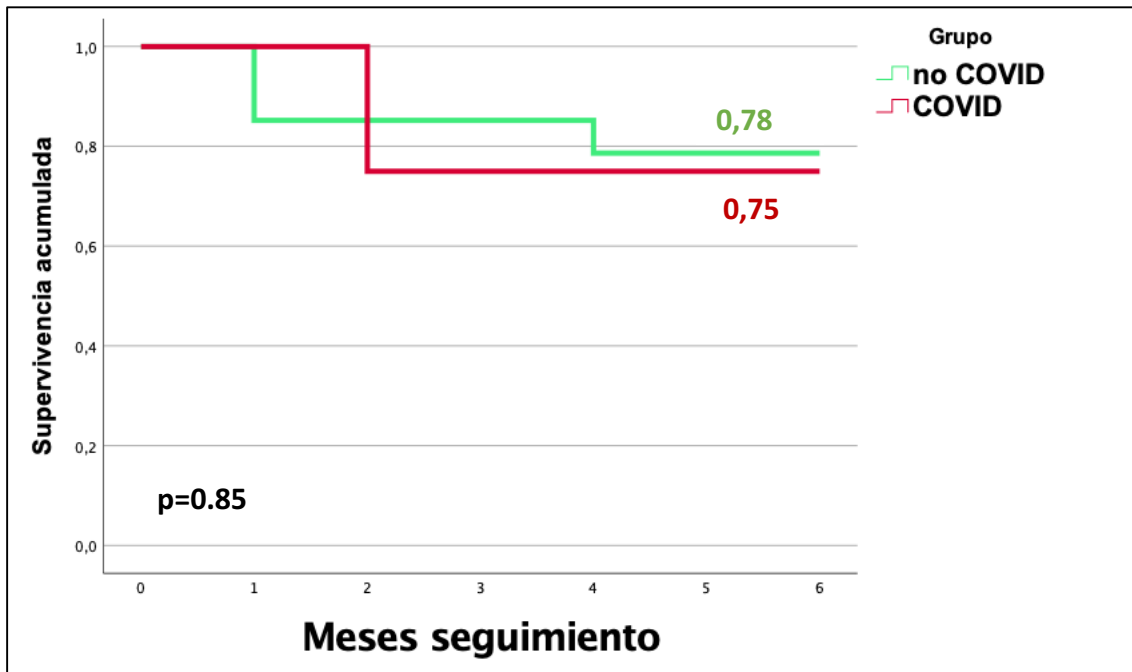
	Miocarditis No COVID (n=32)	Miocarditis COVID (n=5)	Valor p
Seguimiento % (n)	84,4 (27)	80,0 (4)	0,536
Tiempo seguimiento (meses)	3,9 ± 2,2	4,8 ± 1,9	0,449
Presencia de eventos adversos en seguimiento % (n)	22,2 (6)	20 (1)	0,250

Tampoco se registraron complicaciones graves en el seguimiento (no muertes, no insuficiencia cardíaca). En el grupo No COVID, 6 pacientes presentaron eventos (1 paciente disnea de esfuerzo, 5 pacientes con reaparición de dolor torácico), valorados en S. Urgencias, sin necesitar ingreso.

En el grupo COVID, 1 paciente reingreso por nuevo episodio de dolor torácico con elevación de troponina, con evolución hospitalaria sin complicaciones (al alta, diagnóstico de nuevo episodio de miocarditis (miocarditis persistente).

No hubo diferencias significativas en las curvas de supervivencia libre de eventos durante seguimiento, siendo similar a los 6 meses (Figura 2).

Figura 2. Curva de supervivencia libre de eventos



F. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

A propósito de la vacunación masiva que tiene lugar a nivel mundial, se han descrito diferentes casos de miocarditis en pacientes recientemente vacunados, por lo que parece que podría ser uno de los efectos secundarios de este tipo de vacunas. Las vacunas con las que se han descrito casos de miocarditis son las vacunas de ARNm, Comirnaty (Pfizer) y Spilkevax (Moderna). La gran mayoría de los cuadros descritos corresponden a hombres jóvenes tras alguna de las dosis de vacunación, o bien en el periodo posterior a ella (16).

Según datos de diferentes estudios realizados en Israel (17), hasta mayo de 2021 fueron vacunados alrededor de 5,1 millones de habitantes con la pauta de dos dosis de la vacuna de Pfizer completa. En lo referente a los cuadros de miocarditis, 304 personas presentaron síntomas de miocarditis en ese periodo, 21 de ellas recibiendo un diagnóstico alternativo. De los 283 restantes, 142 sucedieron tras recibir la vacuna, de los que 136 fueron diagnosticados como definitivos. La presentación clínica fue leve en 129 de ellos, un caso fue de miocarditis fulminante.

En algunos países del norte de Europa (Suecia, Finlandia, Dinamarca y Noruega), tras la aparición de los primeros casos de miocarditis en personas menores de 30 años, tras los resultados preliminares de un estudio epidemiológico realizado en dichos países.

Los resultados confirmaban una posible asociación entre la vacunación y la aparición de algunos casos de miocarditis, después de la administración de las vacunas de Pfizer y Moderna (18). Un reciente metaanálisis publicado en abril/2022 (19) señala una mayor incidencia en varones jóvenes, estimando un número de casos de 1,8 /100.000 vacunados (1,1 a 3,0 casos/100.000).

En nuestro estudio, la incidencia de fue de 2,8 casos /100.000 habitantes vacunados, similar a la descrita. Como muestra el estudio, comparados con los datos de pacientes con miocarditis adquiridas en la comunidad (antes del COVID), no se encontraron diferencias significativas en el perfil clínico de los pacientes (predominantemente varones jóvenes), con una evolución clínica favorable similar, sin presentar datos que sugieran un mayor daño miocárdico (niveles de troponina similares, con función del ventrículo izquierdo normal), ni complicaciones graves (muerte, insuficiencia cardiaca, arritmias).

Por tanto, no se confirma la hipótesis de que la vacunación tipo ARNm contra el SARS-COV-2 y su alta carga viral de lugar a una mayor respuesta inmune y un cuadro de miocarditis de peor evolución.

LIMITACIONES

Se trata de un estudio retrospectivo de una serie de casos con miocarditis, enfermedad con una reducida incidencia anual, lo que hace que los grupos a analizar tengan un número de casos escaso, lo que limita su análisis estadístico.

Por otra parte, tal como se describe en el estudio, se establece una relación causal de la miocarditis con la vacuna contra SARS-CoV-2 basados en una estrecha relación temporal con su administración, dado que no hay un método diagnóstico que permita asegurar ese origen (salvo la biopsia miocárdica con demostración de restos del virus).

CONCLUSIONES

La vacunación contra SARS-CoV-2 (vacunas ARNm) pueden dar lugar a un cuadro clínico de miocarditis, sin hallarse en nuestro estudio diferencias en cuanto a la evolución hospitalaria ni en el seguimiento a las miocarditis adquiridas en la comunidad. Por tanto, los beneficios clínicos de su administración superan a los riesgos potenciales de desarrollar una miocarditis, cuya evolución en todo caso es favorable y similar a las miocarditis adquiridas en la comunidad.

G. BIBLIOGRAFIA

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1 de marzo de 1996;93(5):841-2.
2. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction. *Circulation*. 22 de febrero de 2005;111(7):887-93.
3. Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Actualización sobre miocarditis y miocardiopatía inflamatoria: el resurgir de la biopsia endomiocárdica. *Rev Esp Cardiol*. febrero de 2016;69(2):178-87.
4. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation*. 2 de marzo de 1999;99(8):1091-100.
5. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*. 28 de agosto de 2001;104(9):1076-82.
6. de Miguel IM, Martínez-Sellés M. Miocarditis (I). *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. noviembre de 2017;12(43):2535-47. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541217302615>
7. Ramírez Marrero MA, de Mora Martín M. Etiología y biopatogenia de la miocarditis. *Cardiocre* [Internet]. 1 de octubre de 2012;47(4):135-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cardiocre-298-articulo-etilogia-biopatogenia-miocarditis-S1889898X12000795>
8. Cooper LTJ. Myocarditis. *N Engl J Med*. 9 de abril de 2009;360(15):1526-38.
9. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J*. noviembre de 1998;39(6):763-74.
10. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*. abril de 2011;13(4):398-405.
11. Mas-Stachurska A, Sitges M, Prat-Gonzalez S. Diagnóstico de la miocarditis. Papel de las técnicas de imagen. *Cardiocre* [Internet]. 1 de octubre de 2012;47(4):143-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cardiocre-298-articulo-diagnostico-miocarditis-papel-tecnicas-imagen-S1889898X12000825>
12. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 28 de abril de 2009;53(17):1475-87.
13. Caforio ALP, Cheng C, Perazzolo Marra M, Tarantini G, Basso C, Marcolongo R, et al. How to improve therapy in myocarditis: role of cardiovascular magnetic resonance and of endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol*

[Internet]. marzo de 2019;21(Suppl B):B19—B22. Disponible en:
<https://europepmc.org/articles/PMC6439898>

14. Caballeros Lam M, de la Fuente Villena A, Hernández Hernández A, García de Yébenes M, Bastarrika Alemañ G. Cardiac magnetic resonance characterization of COVID-19 myocarditis. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. octubre de 2020;73(10):863-4.
15. Shiyovich A, Witberg G, Aviv Y, Kornowski R, Hamdan A. A Case Series of Myocarditis Following Third (Booster) Dose of COVID-19 Vaccination: Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022;9:839090. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/PMC8930918>
16. Cabo P. Vacunas frente a la COVID-19: conclusiones de la evaluación del riesgo de miocarditis/pericarditis. :4.
17. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2 de diciembre de 2021;385(23):2140-9.
18. NI_MUH_FV-17-2021_vacuna-Spikevax-paises nordicos.pdf.
19. Ryan Ruiyang Ling, Kollengode Ramanathan, Felicia Liying Tan, Bee Choo Tai, Jyoti Somani, Dale Fisher, et al. Myopericarditis following COVID-19 vaccination and non-COVID-19 vaccination:a systematic review and metanalysis. *The Lancet*. abril de 2022;

H. ANEXOS

ANEXO 1. Características farmacológicas de las vacunas COVID basadas en ARNm.

1. VACUNA COMIRNATY (PFIZER)

Una dosis (0,3ml), contiene 30 microgramos de tozinamerán, una vacuna de ARNm frente a COVID-19 (encapsulado de nanopartículas lipídicas).

El tozinamerán es un ARNm monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica para la espícula (S) viral del SARS-CoV-2.

La vacuna es una dispersión congelada de color entre blanco y blanquecino con un pH de entre 6,9 y 7,9.

Está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19, en personas de 12 años de edad y mayores, mediante dispersión inyectable (30 microgramos/dosis) y en niños de entre 5 y 11 años, mediante una dispersión de 10 microgramos/dosis.

En personas mayores de 12 años, se administra por vía IM tras la dilución en una pauta primaria de dos dosis (0,3ml cada una). Se aconseja administrar la segunda dosis a los 21 días de haber administrado la 1ª dosis.

Se puede administrar una tercera dosis en personas mayores de 18 años, por vía IM, al menos 6 meses después de haber recibido la segunda dosis.

Las personas que reciban una primera dosis con Comirnaty, deberán recibir el resto de dosis restantes con esta misma vacuna.

Se puede administrar en embarazo y lactancia.

Se han notificado eventos de:

- Hipersensibilidad y anafilaxia.
- Miocarditis y pericarditis, a los pocos días de la vacunación, normalmente en un plazo de dos semanas después, con una mayor probabilidad tras la segunda dosis, y es más frecuente en varones jóvenes (muy raras).
- Reacciones relacionadas con ansiedad (poco frecuentes).
- Trombocitopenia y trastornos de coagulación (poco frecuentes).
- Cefalea (muy frecuentes).
- Artralgias y mialgias (muy prevalentes).
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (muy frecuentes): Dolor, hinchazón, enrojecimiento.

Entre los excipientes están: Colesterol, cloruro de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, fosfato de disodio dihidrato, sacarosa, agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

2. SPIKEVAX (ANTES COVID-19 VACCINE MODERNA)

Una dosis (0,5ml), contiene 100 microgramos de ARNm (encapsulado en nanopartículas lipídicas SM-102). Es un ARNm monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelular a partir de los moldes de ARNm correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2.

La vacuna es una dispersión inyectable de color entre blanco y blanquecino, con un pH de entre 7 y 8.

Está indicada para la inmunización activa para prevenir COVID-19, en personas mayores de 12 años, mediante la administración de una serie de dos dosis de 100 microgramos (0,5ml cada una). Se recomienda administrar la segunda dosis, 28 días después de haber recibido la primera.

A los mayores de 18 años se les puede administrar una tercera dosis de refuerzo (0,25ml que contienen 50 microgramos de ARNm, esto es, la mitad de la dosis de las pautas iniciales) por vía intramuscular, una vez hayan pasado 6 meses desde la segunda dosis. Los que han recibido alguna de las dosis de Spikevax tienen de recibir la pauta completa de vacunación con esta misma.

No se han establecido todavía la seguridad y la eficacia de Spikevax en niños y adolescentes de menos de 12 años.

Se puede administrar durante el embarazo y la lactancia.

Se han notificado eventos de:

- Cefalea (muy frecuentes).
- Trastornos cardiacos de miocarditis y pericarditis (muy raros), pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se producen normalmente en un plazo de dos semanas tras la vacunación. Se ha visto que es más frecuente tras la segunda dosis en varones jóvenes.
- Náuseas y vómitos (muy frecuentes).
- Artralgias y mialgias (muy frecuentes).

- Trastornos generales en el lugar de inyección (muy prevalentes): Dolor en el lugar de la inyección, fatiga, escalofríos, fiebre, hinchazón en el lugar de la inyección)

Entre los excipientes están: Lípido SM-102, colesterol, trometamol, clorhidrato de trometamol, ácido acético, acetato sódico trihidrato, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

ANEXO 2: Poster.



“PERFIL CLÍNICO DE LAS MIOCARDITIS TRAS LA VACUNACIÓN COVID: COMPARACIÓN CON LAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD”

Autor: Pablo Toledo Espinilla. Tutor: Dr. Juan Carlos Muñoz San José. Co-tutor: Dra. Cristina Tapia Ballesteros. Grado en Medicina. Universidad de Valladolid.

Antecedentes

- La miocarditis se define como la enfermedad inflamatoria aguda del miocardio. La etiología es muy variada, en nuestro medio se asocia más a cuadros virales (Adenovirus, VHS, Influenza, Varicela Zoster, Virus Epstein – Barr, etc.)
- Actualmente tras la pandemia SARS-CoV-2, se han descritos algunos casos de miocarditis en pacientes infectados por el SARS-CoV-2, asimismo tras las campañas de vacunación masivas, diferentes estudios observacionales describen casos de miocarditis en pacientes que habían sido recientemente vacunados con vacunas de ARNm.

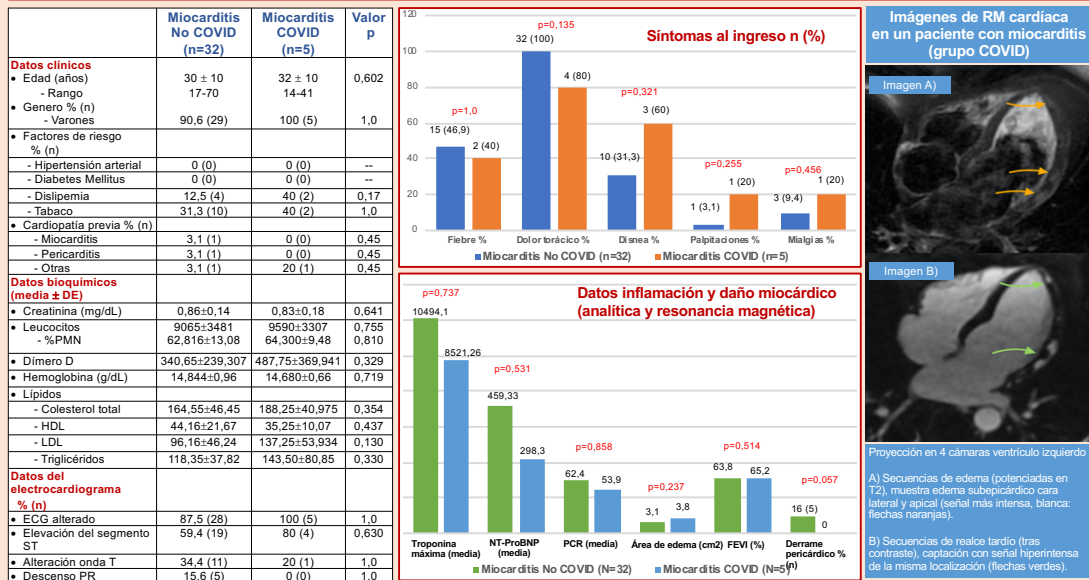
Objetivo y Métodos

- Se plantea la hipótesis de que la miocarditis en relación con la vacunación SARS-COV-2 (ARNm) puede presentar un peor curso clínico respecto a las adquiridas en la comunidad, dado que conlleva una importante carga viral que podría condicionar una mayor respuesta inmune.
- El objetivo primario del estudio es comparar dos grupos de pacientes con diagnóstico clínico de miocarditis: Un grupo de pacientes con miocarditis tras vacunación contra el SARS-CoV-2 y otro grupo de pacientes con miocarditis adquirida en la comunidad. Se han analizado las características clínicas basales, analíticas, datos de ECG, resonancia magnética cardiaca, evolución y complicaciones en ingreso y seguimiento, en ambos grupos de pacientes.

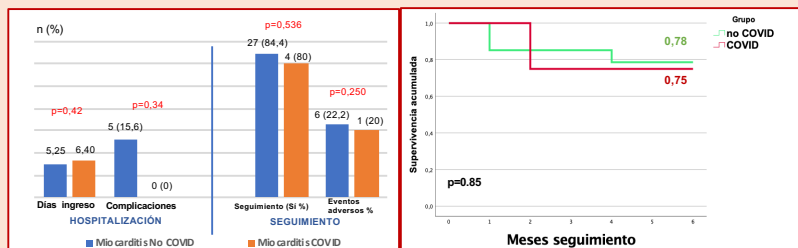
Diseño del estudio

- Estudio observacional retrospectivo que abarca a los pacientes con diagnóstico clínico de miocarditis desde el año 2018 a 2021 ambos inclusive, pertenecientes al área Oeste de referencia. Se incluye un total de 37 pacientes, de los cuales 5 fueron diagnosticados posteriormente a la administración de la vacuna contra el SARS-CoV-2: 3 con vacuna Spikevax (Moderna) todos ellos con la 1ª dosis y 2 casos con la vacuna Comirnaty (Pfizer) con la 2ª dosis en ambos pacientes.

RESULTADOS



DATOS EVOLUTIVOS



CONCLUSIONES

- La vacunación contra el SARS-CoV-2 (vacunas ARNm) pueden dar lugar a un cuadro clínico de miocarditis, sin hallarse en nuestro estudio diferencias en cuanto a la evolución hospitalaria ni en el seguimiento con las miocarditis adquiridas en la comunidad.
- Por tanto, los beneficios clínicos de sus administración superan a los riesgos potenciales de desarrollar una miocarditis, cuya evolución en todo caso es favorable y similar a las miocarditis adquiridas en la comunidad.

