



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Revisión sistemática sobre incidencia de
miocarditis en pacientes vacunados contra
COVID-19**

**Systematic review on the incidence of
myocarditis in patients vaccinated against
COVID-19**

Alumno:

Everton Jose Kener

*Evertonjose.Kener@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Tutor:

Daniel Coso

*Daniel.Coso@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Revisión sistemática sobre incidencia de miocarditis en pacientes vacunados contra COVID-19

Systematic review on the incidence of myocarditis in patients vaccinated against COVID-19

Autores: Kener E , Coso D

Resumen

Introducción: La enfermedad COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, se considera un virus respiratorio pero que ha causado también numerosas disfunciones orgánicas y complicaciones que dependían de las comorbilidades del paciente infectado. Como casi toda intervención médica, más allá de sus beneficios, puede presentar efectos adversos que deben ser estudiados. **Material y métodos:** Se realizó una síntesis de la evidencia disponible sobre la presentación de miocarditis en pacientes que fueron vacunados contra COVID-19. Para esto, tras varias búsquedas bibliográficas se optó por realizar una revisión de revisiones sistemáticas disponibles. **Resultados:** De las 6 revisiones analizadas, se extrajo el total de pacientes que presentaron miocarditis luego de vacunarse contra COVID-19. La revisión que más pacientes incluyó fue 7295 y la que menos 53, con una mediana de 122. La media de días promedio entre la vacunación y la aparición de los signos y síntomas de miocarditis fue de 3,11 días. **Conclusión:** Del análisis de los datos extraídos surge la conclusión de que la miocarditis puede existir como complicación de la vacunación de COVID-19. Para esto, resulta importante conocer que el síntoma más frecuente es el dolor de pecho y que mayormente presenta alteraciones electrocardiográficas y de resonancia magnética. Se debe tener presente que la miocarditis puede resultar fatal.

Palabras Clave: Myocarditis ; COVID-19 Vaccines ; COVID-19 Vaccines/adverse effects ; Humans ; Cardiovascular System/drug effects.

Abstract

Background: The COVID-19 disease, caused by the SARS-CoV-2 virus, is considered a respiratory virus but has also caused numerous organic dysfunctions and complications that depended on the comorbidities of the infected patient. Like almost any medical intervention, beyond its benefits, it can have adverse effects that must be studied. **Material and methods:** A synthesis of the available evidence on the presentation of myocarditis in patients who were vaccinated against COVID-19 was carried out. For this, after several bibliographic searches, it was decided to carry out a review of available systematic reviews. **Results:** Of the 6 reviews analyzed, the total number of patients who presented myocarditis after being vaccinated against COVID-19 was extracted. The review that included the most patients was 7,295 and the one that included the least was 53, with a median of 122. The average number of days between vaccination and the appearance of signs and symptoms of myocarditis was 3.11 days. **Conclusion:** From the analysis of the extracted data, the conclusion emerges that myocarditis may exist as a complication of COVID-19 vaccination. For this, it is important to know that the most frequent symptom is chest pain and that it mostly presents electrocardiographic and magnetic resonance abnormalities. It should be kept in mind that myocarditis can be fatal.

Keywords: Myocarditis ; COVID-19 Vaccines ; COVID-19 Vaccines/adverse effects ; Humans ; Cardiovascular System/drug effects.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2 y causante de la pandemia 2020, así como también de crisis global, se considera un virus respiratorio pero que ha causado también numerosas disfunciones orgánicas y complicaciones que dependían de las comorbilidades del paciente infectado. Para el manejo y prevención de estas complicaciones se desarrolló un plan de vacunación masivo, que fue una medida válida para el control de la pandemia. Como casi toda intervención médica, más allá de sus beneficios, puede presentar efectos adversos que deben ser estudiados.

Más de 200 vacunas fueron puestas en desarrollo, de las cuales cerca de 60 fueron probadas en ensayos clínicos (1). La primera ronda de vacunas comenzó en diciembre 2020, donde las más prominentes fueron Pfizer, Moderna, Oxford-AstraZeneca, Johnson and Johnson and Janssen, CoronaVac, Sinovac y Sputnik-V.

En el presente trabajo se intentará demostrar relación (si hubiere) entre vacunación COVID-19 y miocarditis, ya que la hipótesis inicial es que este evento puede ser un efecto adverso de la vacunación.

La miocarditis es frecuentemente el resultado de infecciones virales comunes (2). Esta enfermedad se refiere a manifestaciones clínicas e histológicas de una amplia gama de procesos inmunitarios patológicos del corazón (3). Por definición patológica requiere infiltrado celular inflamatorio con o sin necrosis de miocitos asociada a secciones de tejido cardíaco teñido convencionalmente (2). Esta reacción inmunitaria provoca anomalías estructurales y funcionales de los cardiomiocitos, produciendo así alteraciones en la contractibilidad y conducción. La clínica es variada y puede presentarse con una amplia gama de síntomas, desde disnea leve o dolor torácico hasta shock cardiogénico y muerte (2).

Se desconoce la verdadera incidencia de miocarditis en la comunidad (2), ya que la biopsia endomiocárdica es poco utilizada debido a sus riesgos.

Según la conclusión de un reporte de miocarditis asociado a COVID-19 (4), la infección de SARS-CoV-2 puede producirla, así como también la vacunación, en este caso, con segunda dosis de Pfizer-BioNTech COVID-19. También existe otro artículo (5), reportando 2 casos de miocarditis observada en pacientes que fueron vacunados con segunda dosis de mRNA para COVID-19.

En un reporte de casos (6), se describen 5 casos donde pacientes vacunados para SARS-CoV-2, todos masculinos, jóvenes adultos, presentaron miocarditis a través de resonancias magnéticas cardiovasculares (CMR), todos ellos eran previamente sanos, sin comorbilidades ni factores de riesgo coronarios, en su mayoría (80%, 4/5) recibieron 2 dosis para COVID-19, donde solo 1 recibió única dosis; también en su mayoría (80%, 4/5), recibieron Pfizer, donde solo 1 recibió Moderna. Los síntomas comenzaron entre 1 y 3 días después de la inmunización, siendo en todos los casos dolor de pecho, 3/5 con disnea, otros síntomas no específicos, ninguno presentó frote

pericárdico, ninguno presentó arritmia, ninguno obtuvo positivo en pruebas COVID-19 ni para otras serologías virales. Las limitaciones estuvieron relacionadas a la cantidad de casos reportados, que son muy pocas, y también a la falta de seguimiento o de historial médico de los pacientes reportados. Sin embargo, los autores denotan la importancia de los hallazgos a través de CMR y de la presentación clínica que tuvieron los pacientes, relacionando así la vacunación de COVID-19 con miocarditis.

Según un metaanálisis reciente (7) del presente año, donde reúnen reportes de casos de 39 estudios diferentes, con un total de 129 pacientes, se concluye que en la mayoría de los casos la miocarditis presentada como posible efecto adverso de la vacunación mRNA para COVID-19 fue leve. Esta conclusión se encuentra basada en que en la mayoría de los casos (80%) hubo resolución completa de los síntomas, donde solo un 7% necesitó de cuidados intensivos.

Con relación a lo anterior, también existe una revisión sistemática (8), publicada el mes pasado, donde concluyen que el riesgo de fatalidad por miocarditis relacionada a vacunas mRNA para COVID-19 es muy bajo, con recuperación significativa de la mayoría de los pacientes. Sin embargo, aclaran que existen variaciones clínicas y hallazgos diagnósticos que merecen mayores investigaciones.

A través de esta investigación se espera conocer la relación entre vacunación de COVID-19 y miocarditis, ya que se trata de algo novedoso que causa curiosidad e incertidumbre dentro de la comunidad. Como se ha visto en el apartado anterior, existen diversos reportes de casos donde pareciera existir una relación entre vacunación para COVID-19 y miocarditis, de aquí se refuerza la hipótesis y surge la necesidad de investigar la incidencia de miocarditis en pacientes vacunados. Esto se llevará a cabo a través de una revisión de la literatura disponible, que también es muy reciente y acotada pero que puede compararse a la ya existente antes de la pandemia.

Esta investigación podría brindar aproximaciones que sean utilizadas por futuras investigaciones para replantear o reforzar la vacunación de COVID-19.

También sucede que las vacunas mRNA utilizadas como inmunización de COVID-19 han sido desarrolladas recientemente, por lo que surge la necesidad de realizar una vigilancia analizando los casos reportados alrededor del mundo, analizando la mayor cantidad de variantes.

La pregunta de investigación fue: ¿Existe mayor incidencia de miocarditis en pacientes vacunados contra COVID-19 en comparación a pacientes que no se vacunaron?, intentando responder esta pregunta se espera brindar una aproximación respecto a la incidencia de miocarditis en pacientes vacunados contra COVID-19, en personas mayores a 19 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una síntesis de la evidencia disponible sobre la presentación de miocarditis en pacientes que fueron vacunados contra COVID-19 y fue comparado con la incidencia de miocarditis en pacientes que no fueron vacunados o con incidencias de años anteriores donde no hubo vacunación contra COVID-19. Para esto, tras varias búsquedas bibliográficas se optó por realizar una revisión de revisiones sistemáticas disponibles.

Criterios de inclusión

- Reportes de casos de pacientes con miocarditis post inmunización COVID-19.
- Revisiones sistemáticas, metaanálisis o ensayos clínicos que relacionen miocarditis e inmunización COVID-19.
- Vacunados con cualquiera de las inmunizaciones COVID-19 disponibles.
- Todos los idiomas.

Criterios de exclusión

- Investigaciones no humanas.
- Artículos que no incluyeron las variables buscadas.
- Casos de pacientes con enfermedades autoinmune.

La revisión sistemática de la literatura fue llevada a cabo en el ámbito de la Universidad Abierta Interamericana.

Para comenzar la búsqueda bibliográfica se utilizaron las palabras "covid-19 vaccine myocarditis" en la base de PubMed, lo que arrojó 291 resultados. Luego se repitió la búsqueda con términos MESH: (COVID-19 Vaccines[MeSH Terms]) AND (myocarditis[MeSH Terms]), esto arrojó 143 resultados al 30/04/2022, a estos resultados se aplicaron filtros: Case Reports, Clinical Study, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Adult: 19+ years. Esto, con el objeto de reducir los resultados para realizar una lectura inicial y posterior confección del marco teórico y pregunto PICO, quedando 42 resultados al 30/04/2022. Luego se repitió la búsqueda agregando el filtro: artículos de los últimos 10 años, obteniendo 40 resultados al 2/5/2022.

En julio de 2022 se lanzó una nueva búsqueda con los términos (COVID-19 Vaccines[MeSH Terms]) AND (Myocarditis[MeSH Terms]) y los filtros: Meta-Analysis, Systematic Review, Adult: 19+ years obteniendo 7 resultados de los cuales todos corresponden a revisiones sistemáticas (el artículo 13 fue excluido ya que no presentaba las variables buscadas para analizar y comparar). De esta manera se planteó realizar una revisión de revisiones. Esto conlleva un posible sesgo de selección al dejar de lado investigaciones que no fueron incluidas originalmente en estas revisiones.

RESULTADOS

A través de la estrategia de búsqueda planteada se identificaron 6 revisiones sistemáticas relevantes, que fueron analizadas y expuestos los principales datos extraídos en la Tabla 1 del anexo.

De las 6 revisiones analizadas, se extrajo el total de pacientes que presentaron miocarditis luego de vacunarse contra COVID-19. La revisión que más pacientes incluyó fue 7295 y la que menos 53, con una mediana de 122.

La media de días promedio entre la vacunación y la aparición de los signos y síntomas de miocarditis fue de 3,11 días.

La edad promedio de los pacientes fue de 23,16.

En tres de los artículos se reporta el porcentaje de pacientes con Covid-19 previo, 7%, 10,6% y 17,8% siendo 11,8% el promedio.

En cuatro de los artículos se reporta el porcentaje de pacientes con comorbilidad cardíaca previa, siendo 18,86% el promedio.

El síntoma más frecuente de todos los artículos analizados fue dolor de pecho, expresado en porcentaje con un promedio de 94,47% de prevalencia.

Del total de casos, en un 87,32%, en promedio, existieron alteraciones electrocardiográficas.

Del total de casos, en un 69,76%, en promedio, existieron alteraciones de la resonancia magnética nuclear del corazón.

Por último, la letalidad promedio del total de casos analizados fue de 1,76%, con una mediana de 1,4%.

DISCUSIÓN

Esta revisión de revisiones resume los hallazgos relacionados a miocarditis e inmunización de COVID-19. Del análisis de los datos extraídos surge la conclusión de que la miocarditis puede existir como complicación de la vacunación de COVID-19, ya que existen miles de reportes de casos donde la variable común es la vacunación en los 3 días anteriores (independientemente del tipo de vacuna y de la dosis), como médicos debería tenerse en cuenta esto para detectar de forma temprana los casos de miocarditis en pacientes vacunados de COVID-19. Para esto, resulta importante conocer que el síntoma más frecuente es el dolor de pecho y que mayormente presenta alteraciones electrocardiográficas y de resonancia magnética, siendo estos, signos y síntomas inespecíficos y presentes en muchas otras patologías cardíacas, pero que deberían alarmar a los profesionales que evalúen pacientes vacunados recientemente.

Se debe tener presente que la miocarditis, aunque en pocos casos, puede resultar fatal. La letalidad promedio equivale a 176 muertos cada 10.000 enfermos. Podría deducirse, de forma rápida y simple, que el beneficio de la inmunización al COVID-19 es mayor, aunque para ello deberían lanzarse investigaciones cuantitativas que analicen y comparen la letalidad del COVID en pacientes vacunados y no vacunados.

Por último, si bien no puede determinarse con precisión el mecanismo de acción que produce la miocarditis postvacunación, si puede afirmarse que las miocarditis pueden ser inducidas por infecciones naturales (14), y que en aquellas personas susceptibles por comorbilidades cardíacas previas, existe un riesgo mayor de padecerla.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Se respetó el Código Internacional de Ética Médica. No se ejecutó ningún tipo de intervención.

No se recibió beneficio u incentivo alguno por el desarrollo de esta investigación.

No hubo juzgamientos morales, se limitó lo descrito en la metodología y a la información necesaria para la confección del trabajo final, verificando cada dato extraído de otros artículos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Ali D, Elshafeey A, Mushannen M, Kawas H, Shafiq A, Mhaimeed N, Mhaimeed O, Mhaimeed N, Zeglache R, Salameh M, Paul P, Homssi M, Mohammed I, Narangoli A, Yagan L, Khanjar B, Laws S, Elshazly MB, Zakaria D. Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Cell Mol Med*. 2022 Feb;26(3):636-653. doi: 10.1111/jcmm.17137. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34967105; PMCID: PMC8817142.
2. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1526-38. doi: 10.1056/NEJMra0800028. PMID: 19357408; PMCID: PMC5814110.
3. Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet*. 2012 Feb 25;379(9817):738-47. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60648-X. Epub 2011 Dec 18. PMID: 22185868; PMCID: PMC5814111.
4. Singh B, Kaur P, Cedeno L, Brahimi T, Patel P, Virk H, Shamoon F, Bikkina M. COVID-19 mRNA Vaccine and Myocarditis. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021 Jun 14;8(7):002681. doi: 10.12890/2021_002681. PMID: 34268277; PMCID: PMC8276934.
5. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Sep 30;385(14):1332-1334. doi: 10.1056/NEJMc2109975. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34407340; PMCID: PMC8385564.
6. Patel YR, Louis DW, Atalay M, Agarwal S, Shah NR. Cardiovascular magnetic resonance findings in young adult patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination: a case series. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021 Sep 9;23(1):101. doi: 10.1186/s12968-021-00795-4. PMID: 34496880; PMCID: PMC8425992.
7. Bellos I, Karageorgiou V, Viskin D. Myocarditis following mRNA Covid-19 vaccination: A pooled analysis. *Vaccine*. 2022 Mar 15;40(12):1768-1774. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.017. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35153093; PMCID: PMC8818354.
8. Woo W, Kim AY, Yon DK, Lee SW, Hwang J, Jacob L, Koyanagi A, Kim MS, Moon DH, Jung JW, Choi JY, Jung SY, Eun LY, Lee S, Shin JI, Smith L. Clinical characteristics and prognostic factors of myocarditis associated with the mRNA COVID-19 vaccine. *J Med Virol*. 2022 Apr;94(4):1566-1580. doi: 10.1002/jmv.27501. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34862617; PMCID: PMC9015469.
9. Fazlollahi A, Zahmatyar M, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Shekarriz-Foumani R, Kolahi AA, Singh K, Safiri S. Cardiac complications following mRNA COVID-19 vaccines: A systematic review of case reports and case series. *Rev Med Virol*. 2022 Jul;32(4):e2318. doi: 10.1002/rmv.2318. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34921468.
10. Ahmed SK, Mohamed MG, Essa RA, Ahmed Rashad EA, Ibrahim PK, Khdir AA, Wsu ZH. Global reports of myocarditis following COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2022 Jun;16(6):102513. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102513. Epub 2022 May 27. PMID: 35660931; PMCID: PMC9135698.
11. Lane S, Yeomans A, Shakir S. Reports of myocarditis and pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination: a systematic review of spontaneously reported data from the UK, Europe and the USA and of the scientific literature. *BMJ Open*. 2022 May 25;12(5):e059223. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059223. Erratum in: *BMJ Open*. 2022 Jul 5;12(7):e059223corr1. PMID: 35613761; PMCID: PMC9133727.
12. Behers BJ, Patrick GA, Jones JM, Carr RA, Behers BM, Melchor J, Rahl DE, Guerriero TD, Zhang H, Ozkardes C, Thomas ND, Sweeney MJ. Myocarditis Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports. *Yale J Biol Med*. 2022 Jun 30;95(2):237-247. PMID: 35782472; PMCID: PMC9235262.
13. Sadeghi S, Kalantari Y, Shokri S, Fallahpour M, Nafissi N, Goodarzi A, Valizadeh R. Immunologic response, Efficacy, and Safety of Vaccines against COVID-19 Infection in Healthy and immunosuppressed Children and Adolescents Aged 2 - 21 years old: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Virol*. 2022 Aug;153:105196. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105196. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35716417; PMCID: PMC9162782.
14. 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 Nov;51(11):e13679. doi: 10.1111/eci.13679. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34516657; PMCID: PMC8646627.

ANEXO

Tabla 1. Datos extraídos de cada paper del estudio

Estudios (filas) Variables (Columnas)	Pacientes que presentaron miocarditis posvacunación COVID19	Características clínicas de los pacientes incluidos							Letalidad
		Días promedio entre vacunación y aparición de miocarditis	Edad promedio	Covid previo	Comorbilidad cardíaca	Dolor de pecho	Alteraciones del ECG	Alteraciones de RMN	
Myocarditis following mRNA Covid-19 vaccination: A pooled analysis (7)	86	3	24	7%	9,3%	90,7%	88,4%	78,4%	2,3%
Clinical characteristics and prognostic factors of myocarditis associated with the mRNA COVID-19 vaccine (8)	74	3	17,6	17,8%	10,8%	95,9%	87,8%	69%	1,4%
Cardiac complications following mRNA COVID-19 vaccines: A systematic review of case reports and case series (9)	158	3	21	10,6%	4,0%	96,1%			0,9%
Global reports of myocarditis following COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis (10)	218	3,57	29,23			99,1%	88,5%		1,4%
Reports of myocarditis and pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination: a systematic review of spontaneously reported data from the UK, Europe and the USA and of the scientific literature (11)	7295								4,58%
Myocarditis Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports (13)	53	3	24	0,0%	18,86%	90,57%	84,6%	61,9%	0,0%