

Miocarditis desarrollada por vacunas arn mensajero contra Covid 19

Myocarditis developed by messenger arn vaccines against Covid 19

DOI: 10.46932/sfjdv3n6-068

Received in: November 14th, 2022

Accepted in: December 22th, 2022

David Trujillo Flores

Licenciatura en Medicina

Institución: Hospital de Especialidades 5 de Mayo (ISSSTEP)

Dirección: Carretera Libramiento Tecnológico San Marcos Necoxtla km 7.5, Lázaro Cárdenas Sur,
75859, Tehuacán - Puebla, México

Correo electrónico: davetf@hotmail.com

Francisco Lázaro Balderas Gómez

Doctorado en Ciencias

Institución: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Dirección: Carretera Libramiento Tecnológico San Marcos Necoxtla km 7.5 Lázaro Cárdenas Sur,
75859 Tehuacán - Puebla, México

Correo electrónico: francisco.balderas@correo.buap.mx

Eduardo Tapia de la Cruz

Estudiante de la Licenciatura en Medicina

Institución: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Dirección: Carretera Libramiento Tecnológico San Marcos Necoxtla km 7.5 Lázaro Cárdenas Sur,
75859 Tehuacán - Puebla, México

Correo electrónico: eduardotapia2504@hotmail.com

Frida Sofia Aguilar Hidalgo

Estudiante de la Licenciatura en Medicina

Institution: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Dirección: Carretera Libramiento Tecnológico San Marcos Necoxtla km 7.5 Lázaro Cárdenas Sur,
75859 Tehuacán - Puebla, México

Correo electrónico: sofía.aguilarrh18@gmail.com

RESUMEN

El desarrollo de vacunas contra la pandemia causada por el virus SARS CoV 2 ha demostrado su eficacia para reducir la morbimortalidad de la población. Hasta el 1 de octubre del 2022 se han administrado 12.8 billones de vacunas en el mundo, sin embargo, eventos adversos se han reportado desde su introducción. La miocarditis, con el uso de vacunas tipo BNT162b2 RNA mensajero (mRNA)-PfizerBioNTech y la mRNA-1273-Moderna se ha reportado en el sistema de eventos adversos relacionados a vacuna (VAERS) y otras bases de datos del mundo. Ocurre en 0.23 a 26.8 casos por millón de dosis, es 5 veces mayor tras la segunda dosis administrada y más habitual en hombres menores de 30 años de edad. En su fisiopatología se invoca un mimetismo entre la proteína spike y nanopartículas con los autoantígenos miocárdicos, activando un sistema inmune predispuesto genéticamente. El pronóstico clínico en general es muy favorable.

Palabras clave: COVID-19, vacunas, mRNA, miocarditis, VAERS.

ABSTRACT

The development of vaccines against the pandemic caused by SARS CoV 2 virus has demonstrated its efficacy in reducing population morbidity and mortality. As of October 1, 2022, 12.8 billion vaccines have been administered worldwide; however, adverse events have been reported since their introduction. Myocarditis, with the use of BNT162b2 messenger RNA (mRNA)-PfizerBioNTech and mRNA-1273-Moderna type vaccines has been reported in the Vaccine Related Adverse Event Reporting System (VAERS) and other databases worldwide. It occurs in 0.23 to 26.8 cases per million doses, is 5 times higher after the second dose administered and is more common in men under 30 years of age. Its pathophysiology involves mimicry between the spike protein and nanoparticles with myocardial autoantigens, activating a genetically predisposed immune system. The overall clinical prognosis is very favorable.

Keywords: COVID-19, vaccines, mRNA, myocarditis, VAERS.

1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo de vacunas contra la nueva pandemia causada por el virus SARS CoV 2 ha demostrado su eficacia para reducir la morbimortalidad de la población mundial. Hasta el 1 de octubre del 2022 se han administrado 12.8 billones de vacunas en el mundo, sin embargo, eventos adversos poco frecuentes se han reportado desde su introducción en el año 2020.

2 MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una extensa revisión de la literatura a través de las plataformas PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey, EBSCO, Nature Journal, Scopus, SpringerLink, UpToDate, National Library of Medicine, para la obtención de la información más relevante hasta el 31 de octubre del 2022.

3 RESULTADOS

La miocarditis se define como la inflamación miocárdica diagnosticada con métodos histológicos e inmunohistoquímicos a través de la presencia de ≥ 14 leucocitos incluyendo hasta 4 monocitos y la presencia de 7 o más linfocitos CD3(+).

La miocarditis, particularmente con el uso de vacunas tipo BNT162b2 mRNA-PfizerBioNTech y la mRNA-1273-Moderna se ha reportado en múltiples bases de datos del mundo, como se muestra en la Figura 1. En general ocurre en 0.23 a 26.8 casos por millón de dosis y su frecuencia es mayor tras la segunda dosis administrada, argumento demostrado en la Tabla 1. Raramente llega a ocasionar una variante fulminante. En comparación a la primera dosis, la incidencia de miocarditis es 5 veces mayor con la segunda dosis de vacuna administrada ocurriendo en 67% de casos, es más habitual en hombres menores de 30 años de edad generalmente sin comorbilidades que representan 70% a 90% de casos, en especial en el grupo de 16 a 19 años, alcanzando una incidencia de 62.8 casos por millón posterior a la segunda dosis,

que a su vez es 5 veces más común que el resto de población vacunada (1/100 000) y generalmente no tan común en >60 años.

En una revisión sistemática y metaanálisis los casos de miocarditis por millón en vacunas RNAm fue 22.6 y para vacunas no RNAm de 7.9. En un estudio israelí se identificó pacientes que cumplieron la definición de caso miocarditis probable del centro para control y prevención de enfermedades (CDC) dentro de los 42 días de la vacunación. Aquí se encontraron 54 casos de miocarditis entre 2,558,421 vacunas (100% BNT 162b2) con una incidencia de 2.13 casos por 100,000 personas-año. En otro estudio, se sugirió que miocarditis aguda ocurrió en 1 de cada 6637 hombres israelitas completamente vacunados (15.1 per 100,000). Por otra parte, las asociaciones con vacunas que utilizan vectores adenovirales no se ha encontrado una causalidad clara. La incidencia de miocarditis es similar tanto con la vacuna PfizerBioNTech como la de Moderna. La miocarditis que se ha descrito a partir de su uso en personas más jóvenes (fase IV o poscomercialización) no se habían evidenciado en los estudios de fase III publicado en The New England Journal of Medicine (NEJM) ni en los documentos elaborados por la administración de alimentos y medicamentos (FDA) ni la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su autorización.

Figura 1. Casos reportados de pacientes por grupos de edad que presentaron miocarditis después de la vacunación con BNT162b2 y mRNA-1273 contra COVID 19.

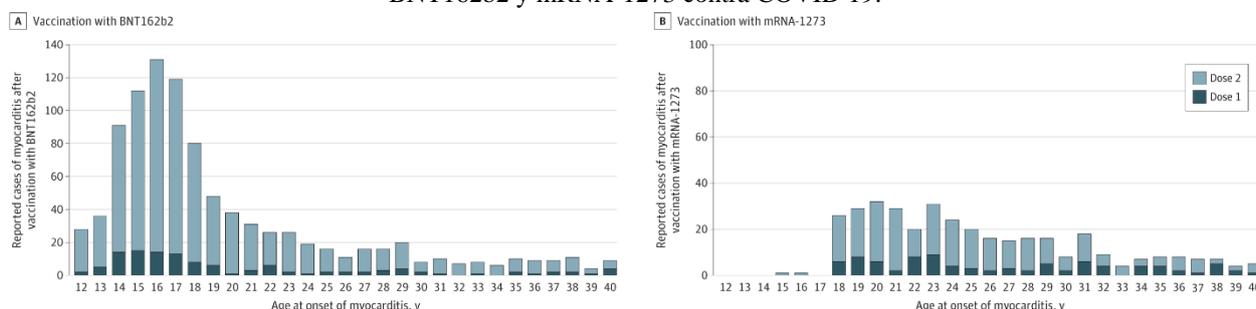


Tabla 1. Reporte de casos de miocarditis por sexo, grupos de edad y numero de dosis, así como casos esperados.

	Reported cases of myocarditis within a 7-d risk interval per million doses of vaccine administered (95% CI) ^a				Expected cases of myocarditis in a 7-d risk interval per million doses (95% CI) ^a
	Vaccination with BNT162b2		Vaccination with mRNA-1273 ^b		
	First dose	Second dose	First dose	Second dose	
Males					
Age group, y					
12-15	7.06 (4.88-10.23)	70.73 (61.68-81.11)			0.53 (0.40-0.70)
16-17	7.26 (4.45-11.86)	105.86 (91.65-122.27)			1.34 (1.05-1.72)
18-24	3.82 (2.40-6.06)	52.43 (45.56-60.33)	10.73 (7.50-15.34)	56.31 (47.08-67.34)	1.76 (1.58,1.98)
25-29	1.74 (0.78-3.87)	17.28 (13.02-22.93)	4.88 (2.70-8.80)	24.18 (17.93-32.61)	1.45 (1.21-1.74)
30-39	0.54 (0.20-1.44)	7.10 (5.26-9.57)	3.00 (1.81-4.97)	7.93 (5.61-11.21)	0.63 (0.54-0.73)
40-49	0.55 (0.21-1.48)	3.50 (2.28-5.36)	0.59 (0.19-1.82)	4.27 (2.69-6.78)	0.78 (0.67-0.90)
50-64	0.42 (0.17-1.01)	0.68 (0.33-1.43)	0.62 (0.28-1.39)	0.85 (0.41-1.79)	0.77 (0.68-0.86)
≥65	0.19 (0.05-0.76)	0.32 (0.10-1.00)	0.18 (0.05-0.72)	0.51 (0.21-1.23)	
Females					
Age group, y					
12-15	0.49 (0.12-1.98)	6.35 (4.05-9.96)			0.17 (0.11-0.29)
16-17	0.84 (0.21-3.37)	10.98 (7.16-16.84)			0.42 (0.27-0.66)
18-24	0.18 (0.03-1.31)	4.12 (2.60-6.54)	0.96 (0.31-2.96)	6.87 (4.27-11.05)	0.38 (0.30-0.49)
25-29	0.26 (0.04-1.84)	2.23 (1.07-4.69)	0.41 (0.06-2.94)	8.22 (5.03-13.41)	0.48 (0.35-0.65)
30-39	0.72 (0.32-1.60)	1.02 (0.49-2.14)	0.74 (0.28-1.98)	0.68 (0.22-2.10)	0.47 (0.39-0.57)
40-49	0.24 (0.06-0.97)	1.73 (0.98-3.05)	0.18 (0.02-1.25)	1.89 (0.98-3.63)	0.89 (0.77-1.04)
50-64	0.37 (0.15-0.88)	0.51 (0.23-1.14)	0.65 (0.31-1.36)	0.43 (0.16-1.15)	1.00 (0.89-1.13)
≥65	0.08 (0.01-0.54)	0.35 (0.13-0.92)		0.26 (0.08-0.81)	

Las vacunas de tipo RNAm contra SARS Cov-2 contienen RNA con nucleósidos modificados, pero no virus vivos o ADN, este ARN se encuentra encapsulado por nanopartículas como el propilenglicol que actúan como vehículos de liberación hacia las células y podrían incluir ingredientes inactivos como amortiguadores y sales. Dentro de las células del huésped, dicho RNAm promueve la creación de la proteína spike, que a su vez estimula una respuesta inmune adaptativa a través de la generación de IgG. Así, la molécula de RNAm se encuentra modificada evitando su neutralización por la inmunidad innata, permitiendo la generación constante de anticuerpos.

En su fisiopatología se invoca un mimetismo entre la proteína spike y nanopartículas de lípidos con los autoantígenos α -miosina, acuaporina 4, f-actina y el proteosoma del cardiomiocito, activando un sistema inmune de forma aberrante ya predispuesto genéticamente en sus vía innata o adquirida, que junto con la edad biológica y el impacto hormonal de la testosterona que promueve la aparición de receptores proinflamatorios, expresión del receptor toll 4 (TLR4) e IL18 dentro del miocardio, a diferencia de la producción de IL-12 y vías de señalización STAT 4 en tejidos periféricos, el despertar de genes profibróticos, policlonalidad de linfocitos B, respuesta T help tipo 1 (TH1) por medio de células dendríticas y linfocitos CD4 Y CD8 así como creación de inmunocomplejos con disminución de moléculas antiinflamatorias. Por otra parte, los estrógenos tienen un efecto antiinflamatorio por medio de la acción de la IL-4 y respuesta TH2. Todas estas vías inflamatorias generan disfunción contráctil cardíaca y trastornos del ritmo cardíaco por medio de su influencia en los canales de calcio y sodio, vasculitis por hipersensibilidad, así como la estimulación simpática del ganglio estelar. La progresión en casos infrecuentes a miocardiopatía dilatada se debe a una inflamación crónica persistente.

Los síntomas clínicos de la miocarditis, mostrados en la Tabla 2, ocurrirían en los primeros 7 días, en promedio en el segundo día. Los síntomas pueden ir desde dolor torácico leve y discretas palpitaciones hasta shock cardiogénico y arritmias que amenazan la vida; el espectro de síndromes clínicos de esta entidad se presenta en la Tabla 3. En pacientes mayores de 35 años habría que descartar enfermedad coronaria aterosclerosa. Las manifestaciones arrítmicas pueden incluir taquicardias supraventriculares como la fibrilación auricular y flutter atrial; bloqueos de la conducción cardíaca a nivel del nodo sinusal, nodo aurículoventricular junto con el haz de His y sus ramas, así como arritmias ventriculares como taquicardia ventricular polimorfa, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular, ésta última generalmente como manifestación de secuela crónica. Así, las personas en las que debe sospecharse la aparición de miocarditis o pericarditis son aquellas que en los 7 días luego de vacunados desarrollan síntomas sugerentes de origen cardíaco.

Tabla 2. Características clínicas de pacientes que manifestaron miocarditis asociada a vacunación RNAm.

VARIABLE CLÍNICA	FRECUENCIA	VARIABLE CLÍNICA	FRECUENCIA
Día de administración de síntomas	3.95 ± 4.5	Estancia en UCI	14 (5.8%)
Dolor torácico	221 (92.1%)	Shock cardiogénico	11(4.5%)
fiebre	81 (33.8%)	Inotropos/vasopresores	8 (3.3%)
disnea	40 (16.5%)	ECMO e Impella	4 (1.7%)
Síntomas gastrointestinales	22 (9.2%)	Mortalidad	5 (1.7%)
Síntomas generales (fatiga, mialgia, debilidad, anosmia)	93 (38.8%)	Estancia en UCI	14 (5.8%)

Tabla 3. Espectro de síndromes clínicos de la miocarditis aguda.

SINDROME CLINICO	CARACTERISTICAS
Similar a síndrome coronario agudo	Un dolor torácico que ocurre en los primeros 7 días a la exposición a la vacuna.
Nuevo inicio o empeoramiento de insuficiencia cardíaca.	Disnea, edema periférico y fatiga después de 2 semanas de la exposición.
Insuficiencia cardíaca de origen desconocido previamente.	Incluyendo hallazgos de disfunción sistólica o diastólica en ecocardiograma o resonancia magnética cardíaca sugerentes de miocardiopatía dilatada no isquémica.
Condición que amenaza la vida	Arritmias que amenazan la vida y muerte súbita abortada o shock cardiogénico.

En el abordaje diagnóstico contamos con múltiples herramientas de gran importancia. El electrocardiograma (ECG) es usualmente anómalo, pero ningún signo en él es lo suficientemente sensible o específico, aunque sí sugestivo, como la elevación cóncava y difusa del segmento ST sin cambios recíprocos. La prolongación del complejo QRS es un predictor independiente de peor supervivencia por su asociación a la asincronía contráctil del ventrículo izquierdo mientras que las ondas Q y anomalías de repolarización no se relacionan a inflamación hallada por biopsia endomiocárdica (BEM) o a resultados pronósticos clínicos. Dentro de los biomarcadores séricos se encuentra la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva (PCR) y los péptidos natriuréticos a menudo elevados en miocarditis, éste último en 67% de casos. Sin embargo, el principal método de detección de lesión miocárdica es la determinación de los niveles de troponinas cardíacas tanto TnT y TnI, aunque un valor normal no descarta el cuadro.

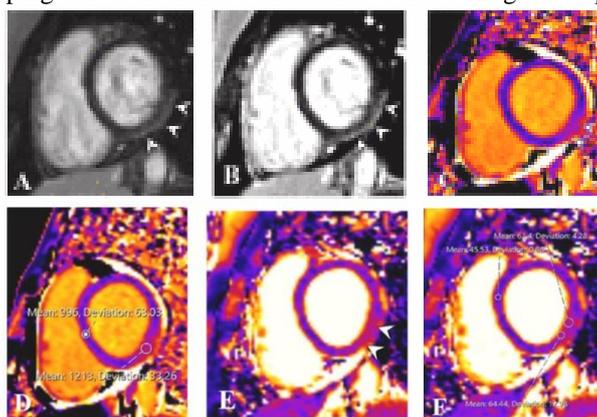
El ecocardiograma transtorácico, posee una importancia en la detección oportuna de situaciones como insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares de novo, así como pericarditis asociadas. Con él se puede detectar aspectos con la disfunción sistólica y diastólica biventricular evidente o las formas sutiles por medio del análisis de la contractilidad de la miofibrilla con la función strain, así como alteraciones en la movilidad macroscópicas de las paredes ventriculares. Por otra parte, en las formas fulminantes de la enfermedad se encontrará un ventrículo izquierdo no dilatado, engrosado y con hipocinesia secundario a edema intersticial. Se ha mostrado que de un 14% a 29% de pacientes tienen una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) entre 45% y 54%.

La resonancia magnética cardiaca provee una caracterización tisular de los tejidos siendo la modalidad preferida diagnóstica, así como auxiliar en la determinación de volúmenes de las cámaras cardiacas y función sistólica biventricular, además de ser una guía para la toma de BEM e identificación de lesiones fuera del alcance de ella. Con los criterios de Lake y Louis actualizados en el 2018 (Tabla 4) se obtiene una sensibilidad del 80%, especificidad del 87%, precisión del 83%; el T2 mapping con una sensibilidad del 89% y el T1 mapping con un valor predictivo negativo 92%. Para el diagnóstico requiriéndose criterios de los grupos T1 o T2, con datos auxiliares que consisten en disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o derrame pericárdico. El realce tardío (LEG) se determina con el medio de contraste a base de gadolinio nos permite detección de lesiones aguda o crónicas y dentro del miocardio se presenta en patrones difuso, en parches o subepicárdico, siguiendo una distribución no coronaria, afectando principalmente las paredes laterales e inferolaterales, además existe reforzamiento pericárdico con gadolinio en 22% de casos de miocarditis. El LGE ira disminuyendo progresivamente al transcurrir la enfermedad y su presencia es de mal pronóstico. Su sensibilidad después de 8 semanas disminuye pero que se conserva con la técnica mapping. Las anomalías de LGE persistirían en 71% de casos después de 3 meses a pesar de la normalización de biomarcadores y los niveles absolutos de éstos últimos no predictores en la aparición de LGE. Así, el LGE después de 3 meses predice trasplante cardiaco y todas las causas de mortalidad el cual es más frecuentes en pacientes hospitalizados. Tener una alteración en el ECG, en las troponinas o en el ETT, aumenta 4 veces la probabilidad de tener una resonancia magnética cardiaca (RMC) anómala. Su utilización es razonable en pacientes estables antes de una BEM y no realizarla en situaciones que amenazan la vida dándole prioridad al diagnóstico histológico y guarda una correlación especial con la biopsia si existe al momento elevación de troponinas. 88% de pacientes con miocarditis presentarían una RMC anómala. Los hallazgos son muy similares a la originada de forma primaria por SARS Cov-2.

Tabla 4. Criterios de Lake Louise, 2018.

Criterios de Lake Louise, 2018		
	Categorías	Criterios
Criterios principales	Edema miocárdico	Aumento regional o global de T2 nativo
		Aumento regional o global de la intensidad de señal de T2
	Lesión miocárdica no isquémica	Aumento regional o global de T1 nativo
		Aumento regional o global del volumen extracelular
		Aumento regional de la señal de realce tardío de gadolinio en patrón subepicárdico o medio-miocárdico
Criterios de apoyo	Pericarditis	Derrame pericárdico
	Disfunción sistólica VI	Hipoquinesis regional o global

Figura 2. Resonancia magnética cardiovascular en paciente con miocarditis secundaria a vacuna RNAm. Las imágenes A y B muestran áreas de LGE en las paredes inferolaterales del miocardio. Las imágenes C, D, E y F muestran imágenes en T1 y T2 mapping con alteraciones coincidentes con las imágenes superiores.



Por otra parte, se realizaría angiografía coronaria invasiva con o sin ventriculograma para la detección y descarte de enfermedad aterosclerosa de las arterias coronarias según sea la sospecha clínica. La BEM se recomienda principalmente en situaciones que amenazan la vida, tomando muestras de 1 a 2 mm de diámetro y en al menos un número de 3 tomas. La histología es consistente con infiltración de neutrófilos, histiocitos, macrófagos, linfocitos B y T así como eosinófilos, con ocasionales áreas de necrosis.

Figura 3. La miocarditis debe ser sospechada cuando existe 1 o más de las presentaciones clínicas y 1 o más de los métodos diagnósticos de diferentes categorías. Si es asintomático 2 o más criterios de diferentes categorías.

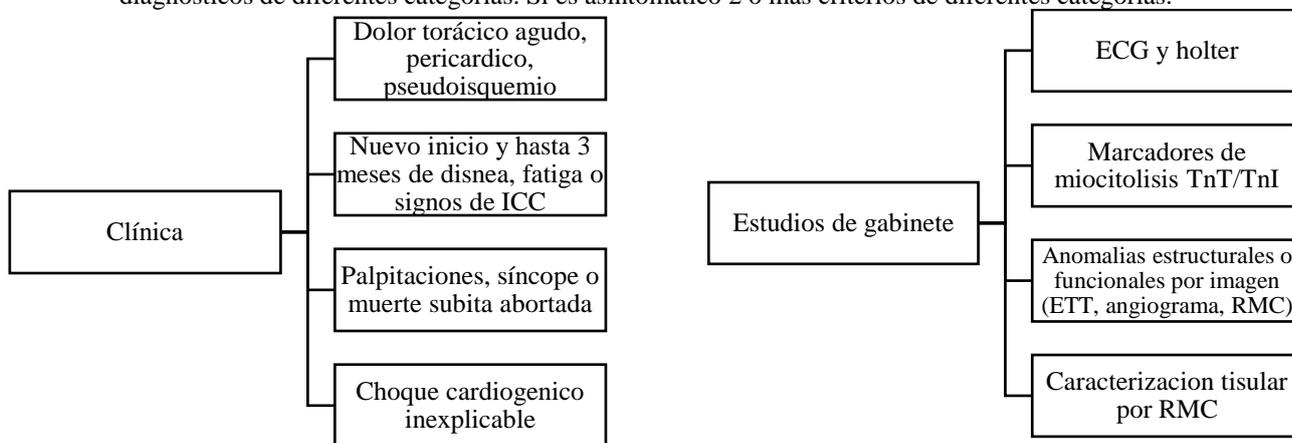


Tabla 4. Criterios de caso confirmado de miocarditis aguda por vacunación según la CDC.

CASO CONFIRMADO DE MIOCARDITIS AGUDA.
Presencia de 1 o más síntomas clínicos.
Confirmación histológica de miocarditis o elevación de troponinas y hallazgos de RMC
No existencia de otras causas que lo excluyan.

En el tratamiento los pacientes que se presenten con dolor torácico, anomalías de laboratorio o imagen requieren hospitalización. Así, de presentarse tras la primera dosis, se recomendaría suspender la siguiente dosis hasta lograr la estabilización clínica. En pacientes inestables se requeriría incluso apoyo

hemodinámico con soporte mecánico ventricular percutáneo u oxigenador de membrana extracorporeo (ECMO). Aquellos hemodinámicamente estables con falla cardiaca se pueden tratar con diuréticos, bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona y del sistema nervioso simpático. Otros tratamientos incluirían el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o esteroides, inmunosupresión incluyendo fármacos como anakinra, anti-TNF e inmunoglobulina intravenosa (IgIV) se puede considerar en base individual siempre y cuando la BEM descartara infección viral, manejo específico de arritmias, restricción al ejercicio intenso durante los primeros 3 a 6 meses del evento cardiaco de acuerdo a las actividades físicas iniciales previas.

El pronóstico en general es muy favorable, casi todos con resolución de los síntomas y mejoría en los marcadores diagnósticos con o sin tratamiento. En formas más extremas, la disfunción sistólica biventricular se ha mostrado como el principal predictor de muerte o trasplante. A pesar de ésta infrecuente complicación, en el análisis riesgo-beneficio de la CDC publicado en junio 2021 determinó que por cada millón de hombres de 12 a 29 años de edad en quienes se aplicó el régimen de 2 vacunas, 11,000 casos, 560 hospitalizaciones, 138 admisiones a UCIC y 6 muertes debido a COVID 19 podrían ser prevenidas, comparado con 39 a 47 miocarditis esperadas después de la vacunación.

REFERENCIAS

- Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 2021;144(6):471-484.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. 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, 2648a-2648d.
- Ling RR, Ramanathan K, Tan FL, Tai BC, Somani J, Fisher D, et al. Myopericarditis following COVID-19 vaccination and non-COVID-19 vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):679-688.
- Oster ME, Allen K, Tremoulet AH, Saarel EV, et al. SARS-CoV-2 Infection and Associated Cardiovascular Manifestations and Complications in Children and Young Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e1037–e1052.
- Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*. 2022;327(4):331-340.
- Petersen SE, Friedrich MG, Leiner T, Elias MD, Ferreira VM, Fenski M, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance for Patients With COVID-19. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2022;15(4):685-699. Jone P, John A,
- Power JR, Keyt LK, Adler ED. Myocarditis following COVID-19 vaccination: incidence, mechanisms, and clinical considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2022;20(4):241-251.
- Truong DT, Dionne A, Muniz JC, McHugh KE, Portman MA, Lambert LM, et al. Clinically Suspected Myocarditis Temporally Related to COVID-19 Vaccination in Adolescents and Young Adults: Suspected Myocarditis After COVID-19 Vaccination. *Circulation*. 2022;145(5):345-356.