

Grado de Medicina
Curso académico 2021-2022

Memoria
Trabajo Fin de Grado

“Vacunas de ARNm contra el COVID-19: efectos secundarios cardíacos”

Mario Álvarez Díez
Jorge Álvarez González
Pablo Barrientos Fuertes

Tutor:
Pablo Avanzas Fernández

Lugar y fecha de presentación:
Oviedo, 6 junio 2022



Universidad de Oviedo

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
TABLA DE ABREVIATURAS	2
INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	3
DESARROLLO DE LA REVISIÓN	4
1. 1) Patogenia	4
1. 2) Cuadro clínico	5
2) Vacunas	6
2. 1) Introducción	6
2. 2) Vacunas de ARNm frente al SARS CoV-2	9
3. Miopericarditis asociada a vacunación.....	11
3. 1) Epidemiología	11
3. 2) Mecanismos fisiopatológicos	12
3. 3) Criterios diagnósticos.....	15
3. 4) Pronóstico	17
3. 5) Tratamiento.....	18
4. Otros efectos adversos cardiovasculares	18
4. 1) Arritmias cardíacas	18
4. 2) Infarto agudo de miocardio	20
4. 3) Hipertensión arterial:.....	21
4. 4) Miocardiopatía por estrés/ Síndrome de Tako-Tsubo.....	22
COMENTARIOS DE INTERÉS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA	23
BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXO	29



RESUMEN

La pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 ha provocado una profunda crisis tanto sanitaria como económica globalmente. Tras haber sido vacunadas millones de personas en el mundo con las vacunas ARNm con un descenso observado en la morbimortalidad, también se han detectado una serie de complicaciones, que han generado una gran alarma social. Por ello, hemos revisado los efectos secundarios cardíacos derivados de la vacunación ARNm, siendo destacada la asociación de la miopericarditis con la población de 16-30 años con una baja frecuencia y una clínica leve y autolimitada, resaltando el buen pronóstico del cuadro y, por consiguiente, apoyando la continuación de la vacunación, aunque se requieren más estudios acerca de su evolución a largo plazo.

ABSTRACT

The pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has led to a deep health and economic crisis throughout the world. After millions of people in the world have been vaccinated with mRNA vaccines with an observed decrease in morbidity and mortality, a series of complications have also been noted, which have occasioned a great social alarm. For this reason, we have reviewed the cardiac side effects caused by mRNA vaccination, highlighting the association of myopericarditis with the population aged 16-30 years with low frequency and mild and self-limited symptoms, emphasizing the good prognosis of the case and the clear support for the continuation of vaccination, although more studies are required on its long-term evolution.



TABLA DE ABREVIATURAS

ACV	Accidente cerebrovascular	ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero	CDC	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades
COVID-19	Enfermedad del coronavirus 2019	DCLO	Capacidad de difusión pulmonar de dióxido de carbono
ECA 2	Enzima convertidor de angiotensina 2	ECG	Electrocardiograma
EMA	Agencia Europea del Medicamento	FA	Fibrilación auricular
FEV1	Volumen espirado forzado en el primer segundo	FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FVC	Capacidad vital forzada	HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio	IL	Interleucina
OMS	Organización Mundial de la Salud	RBD	Dominio de unión al receptor
RM	Resonancia magnética	SARS-CoV-2	Coronavirus tipo 2 causante del síndrome agudo respiratorio grave
TLC	Capacidad pulmonar total	TMPRSS 2	Proteasa transmembrana de serina 2
TPSV	Taquicardia paroxística supraventricular	VPH	Virus del papiloma humano



INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 ha provocado una profunda crisis tanto sanitaria como económica en todo el mundo, afectándonos a todos nosotros en mayor o menor medida. Lo que en primera instancia parecía una enfermedad dañina principalmente para el aparato respiratorio, hoy en día sabemos que puede causar complicaciones en una amplia variedad de órganos o sistemas, ya que la COVID-19 puede provocar daño a nivel gastrointestinal, neurológico, hematológico o cardiovascular.

La evolución del cuadro y el pronóstico están claramente influenciados por las comorbilidades previas presentes en el paciente y por la intensidad de la enfermedad. Este punto es fundamental para comprender la gravedad tan dispar que puede provocar el virus SARS-CoV-2 en dos pacientes distintos.

Con el fin de frenar esta emergencia sanitaria y económica, a principios del año 2020 se inició una carrera por la búsqueda de una vacuna para poder acabar con la pandemia en curso. Considerado un hito dentro de la historia de la Medicina, a finales de ese mismo año, una serie de países ya comenzaban con programas de vacunación masivos para su población.

Pese al éxito que han obtenido las vacunas, valorado según el descenso observado en el número de enfermos graves o fallecimientos adjudicados al virus SARS-CoV-2, también se han notificado una serie de complicaciones secundarias a su uso. Por ello, en el presente trabajo revisamos los efectos secundarios cardíacos derivados de la vacunación, los cuales han generado una gran alarma social y preocupación por su condición y posible mal pronóstico.

DESARROLLO DE LA REVISIÓN

1) Enfermedad por SARS-CoV-2

1. 1) Patogenia

La exposición a personas infectadas es el principal mecanismo de transmisión del virus SARS-CoV-2. En cuanto al periodo de incubación de la enfermedad, lo más común es que sea de aproximadamente 5 días. La evidencia demuestra similitudes entre el virus SARS-CoV y SARS-CoV-2 a la hora de interactuar con las células del huésped. Ambos virus reconocen a la ECA2 (**Figura 1**). Esta semejanza se produce gracias a la proteína S (famosa por darle esa apariencia de corona al virus), la cual contiene el RBD. La diferencia radica en que el SARS-CoV-2 RBD muestra una afinidad mayor por la ECA2 que el SARS-CoV RBD¹. Además de este receptor de membrana, es primordial la presencia de proteasas lisosomales y la TMPRSS2 para la entrada del virus en las células humanas. Tras la unión entre la ECA2 y la proteína S, es de destacar el papel que juega la TMPRSS2, encargada de procesar esta última.

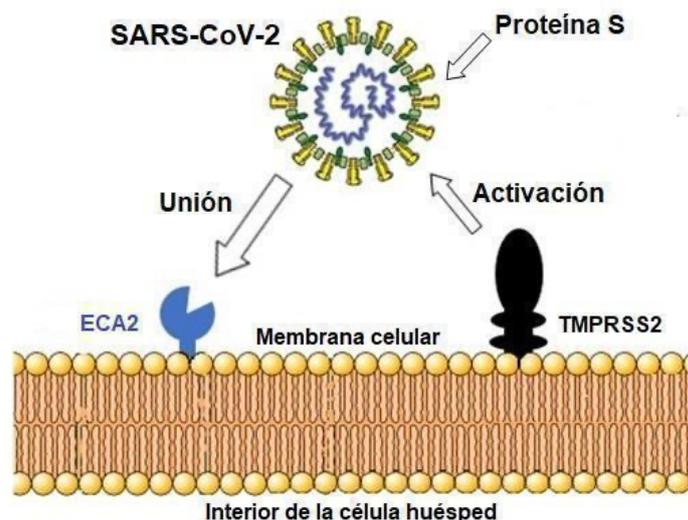


Figura 1. Interacción entre proteínas virales y receptores de membrana de la célula huésped. Figura de elaboración propia.



De este modo, se produce la separación del dominio RBD, y la posterior activación de la proteína S, hecho que facilita la fusión de ambas membranas². Dicha acción permite al material genético viral introducirse en el interior de la célula humana. Una vez ya dentro de la célula humana el ARN viral comienza un proceso de transcripción y reproducción, mucho más frecuente en las células del epitelio del aparato respiratorio, donde causa un daño directo y con ello posibles complicaciones graves asociadas.

1. 2) Cuadro clínico

Los síntomas que abarca la COVID-19 son múltiples y ampliamente heterogéneos. La mayor parte de los pacientes presentan fiebre, tos, cansancio, anorexia, síntomas respiratorios o mialgias. Un número menor de casos cursa con hemoptisis, mientras que en ciertos individuos no se manifiesta sintomatología alguna³. Entre los síntomas más precoces, podemos encontrar anosmia y ageusia, los cuales suelen remitir con la finalización de la enfermedad. La presencia de estas dos últimas características parece ser más específica para la COVID-19, al contrario que el resto de los síntomas indicativos de enfermedad viral general. En muchos casos, la presencia de fiebre o síntomas respiratorios puede demorar su aparición, como ocurre en pacientes de edad avanzada o con alguna comorbilidad asociada.

La enfermedad cuenta con 3 fases de infección (**Figura 2**): una primera de infección temprana, una segunda pulmonar y una última en la que se produce una hiperinflamación grave⁴. El curso clínico habitual de la enfermedad producida por SARS-CoV-2 se resuelve con una recuperación espontánea. No

obstante, no es infrecuente que algunos pacientes presenten tras el periodo de recuperación aguda secuelas o síntomas persistentes⁵ (**Figura 3**, anexo).

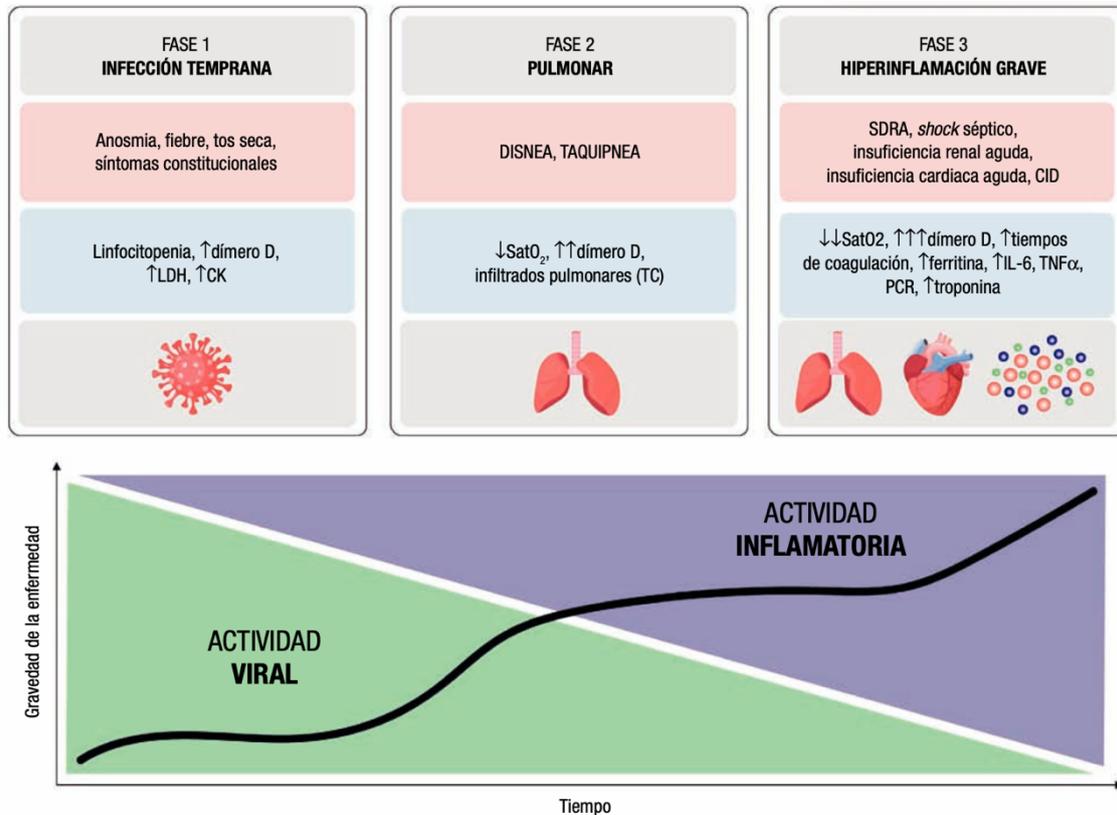


Figura 2. Cronología de infección por SARS-COV-2. Reproducida con permiso de Rozado et al⁶.

2) Vacunas

2. 1) Introducción

Una vacuna es un preparado biológico que al introducirlo en el organismo consigue generar una respuesta inmune adaptativa basada en la formación de anticuerpos que, en el caso de volver a contactar con el patógeno en cuestión, constituirían la defensa contra este. Si bien existen documentos que recogen ciertos indicios de vacunación en épocas más antiguas, no sería hasta 1796 cuando Edward Jenner, médico inglés, logró confeccionar la primera vacuna tal y como la definimos, su objetivo era el *Variola virus*, patógeno causante de la



viruela. Constituyó uno de los eventos relacionados con la Medicina más importantes de la historia y supuso el punto de partida para el desarrollo de la vacunación (**Figura 4**, anexo). A lo largo de los siguientes dos siglos y de la mano del desarrollo de la tecnología, se han ido confeccionando hasta llegar a las 40 vacunas autorizadas actualmente (que protegen frente a unas 25 enfermedades distintas)⁷.

Según datos de la OMS, las vacunas salvan anualmente unos 4 millones de vidas, de las cuales alrededor del 80% corresponden a niños⁸. Constituyen por lo tanto uno de los pilares más importantes para la consecución de la salud mundial. Los beneficios son claramente superiores a los riesgos. Sin embargo, como cualquier acto médico, puede acarrear efectos adversos no deseados siendo estos graves en un porcentaje minúsculo. Las vacunas no suelen producir efectos cardiológicos frecuentemente y de producirlos, son de escasa relevancia para la salud del vacunado.

Existen diversas formas de clasificar las vacunas, la OMS propone un método muy sencillo para agruparlas, que se basa principalmente en su composición, dividiéndolas así en: vacunas de organismos íntegros, vacunas que utilizan solamente fragmentos de ese organismo y, por último, vacunas que portan el material genético del patógeno⁹ (**Figura 5**, anexo).

Las vacunas que utilizan el material genético constituyen el grupo de más reciente aparición y el tema principal de nuestro trabajo. Estos preparados introducen una secuencia de material genético (ya sea ADN o ARN) que es capaz de valerse de las células del paciente para transcribir su información y generar proteínas específicas que sirven de objetivo para el sistema inmunitario,



que las reconoce y genera protección contra ellas. La velocidad de creación de estas vacunas supera al resto y por eso han sido la clave para luchar contra el SARS-CoV-2. Las vacunas de Pfizer-BioNTech y Moderna frente al SARS-CoV-2 son claros ejemplos de este subgrupo.

Próximamente se autorizará la vacuna del laboratorio español HIPRA, que utiliza una proteína recombinante que emula a la proteína S y que augura muy buenos resultados¹⁰.

Existen multitud de vacunas autorizadas y en fases de desarrollo frente al SARS-CoV-2 pero en nuestro trabajo analizaremos las de ARNm (**Tabla 1**).

Vacuna	Fabricante	Tipo	Antígeno	Eficacia global
BNT162b2	Pfizer-BioNTech	ARNm	Proteína S	1ª dosis: 52 % 2ª dosis: 94,6 %
mRNA-1273	Moderna	ARNm	Proteína S	1ª dosis: 92,1 % 2ª dosis: 94,1 %
AZD1222	Oxford-AstraZeneca	Vector viral	Vector de adenovirus de chimpancé	1ª dosis: 64,1 % 2ª dosis: 76 %
Ad26.Cov2.S	Johnson&Johnson	Vector viral	Vector de adenovirus humano	66,9 %
BBIP-CorV	Sinopharm/China National Pharmaceutical Group	Virus inactivado	SARS CoV-2 inactivado	79 %
CoronaVac	Sinovac Biotech	Virus inactivado	SARS CoV-2 inactivado	1ª dosis: 54 % 2ª dosis: 99%
BBV152	Bharat Biotech	Virus inactivado	SARS CoV-2 inactivado	2ª dosis: 78 %
NVX-CoV2373	Novamax	Subunidad proteica	Proteína S modificada genéticamente	2ª dosis: 90 %

Tabla 1. Vacunas autorizadas por la EMA frente al SARS-CoV-2. Remarcadas las autorizadas para la administración en España. Tabla de elaboración propia.



2. 2) Vacunas de ARNm frente al SARS CoV-2

Estas vacunas utilizan la secuencia genética encargada del procesamiento de la proteína S. El proceso de creación se inicia fabricando una plantilla del ADN que codifica esa proteína, mediante técnicas de laboratorio se transcribe ese ADN en el ARN que se utilizará como componente en la vacuna. Posteriormente ese material genético se incorpora en nanopartículas lipídicas para otorgarle un medio de transporte, evitar la degradación del material y favorecer la captación por parte de las células del organismo. Una vez que la nanopartícula está en el organismo, la célula humana la fagocita y permite la salida del ARN al citosol, donde se vale de las organelas para iniciar la transcripción de la información genética, propiciando así la síntesis del elemento patógeno en cuestión, la proteína S. Las propias células del paciente expresan esta proteína y son reconocidas por el sistema inmunitario que activa a los linfocitos B, encargados de generar anticuerpos, y así, si en un futuro se contactase con el virus SARS-CoV-2 (más concretamente con la proteína S), los anticuerpos servirían de defensa y reducirían las probabilidades de padecer una infección grave¹¹ (**Figura 6**).

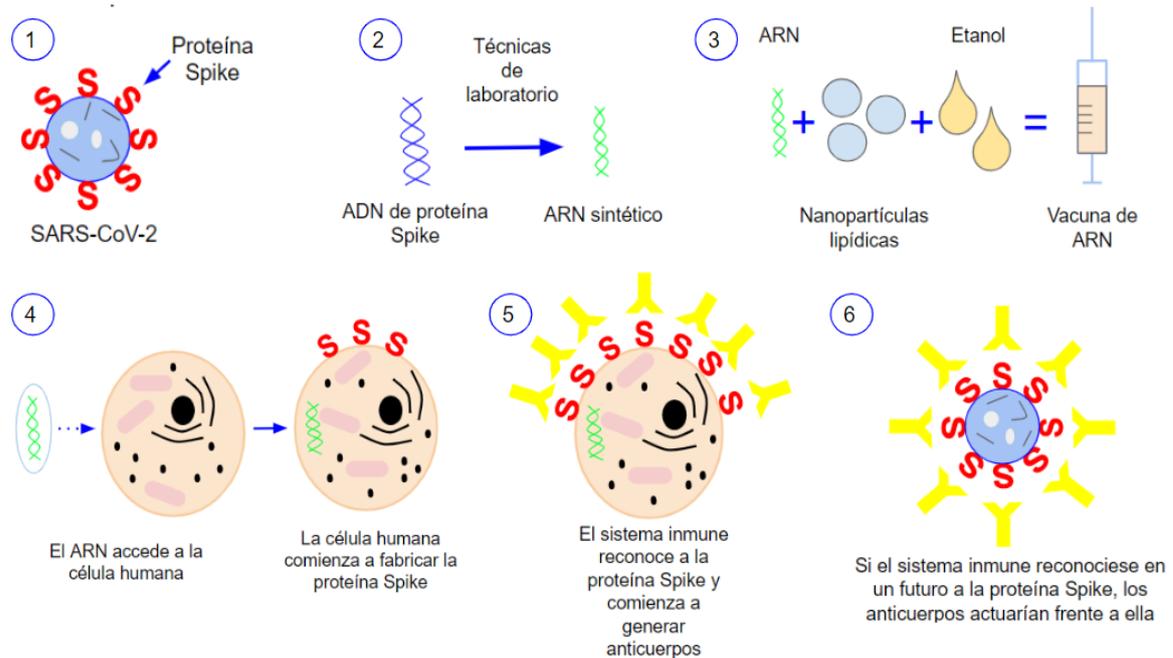


Figura 6. Proceso de desarrollo y mecanismo de actuación de las vacunas de ARNm frente al SARS-CoV-2. Figura de elaboración propia.

Las vacunas de ARNm autorizadas por la EMA hasta este momento son dos: la de Pfizer-BioNTech (nombre en clave: BNT162b2, nombre comercial: Comirnaty) y la de Moderna (nombre en clave: mRNA-1273, nombre comercial: Spikevax). Comparten el mismo objetivo (producir la proteína S) pero se diferencian en la estructura de esta. La proteína S tiene dos subunidades: S1 (indispensable para la entrada del virus al organismo) y S2 (su función es la unión entre virus y célula para comenzar la infección). La vacuna de Pfizer-BioNTech produce una proteína que goza simplemente de la subunidad S1, mientras que la proteína que origina la vacuna de Moderna presenta las dos subunidades. Este hecho explica las posibles diferencias en su eficacia y efectos adversos¹².

Los principales efectos secundarios de ambas vacunas suponen el tema principal del trabajo y se expondrán a continuación.



3. Miopericarditis asociada a vacunación

3. 1) Epidemiología

Los efectos secundarios cardíacos asociados a vacunas son raros. Aun así, ciertos estudios han descrito la miocarditis y la pericarditis como efectos secundarios de algunas vacunas, como la vacuna de la viruela¹³ y del virus influenza¹⁴. En la población general, la incidencia de miocarditis descrita es de 10 casos por cada 100.000 individuos al año, aproximadamente, siendo más frecuente en varones jóvenes¹⁵. Por otra parte, la incidencia de la miocarditis asociada a la COVID-19 se estima que es 100 veces superior (1.000-1.400/100.000 individuos) y se asocia a un mayor número de complicaciones cardiovasculares¹⁶.

Con respecto a las vacunas contra el virus SARS-CoV-2, la miocarditis ha sido descrita como un evento secundario raro (incidencia menor de 5/100.000 individuos), siendo descrito sobre todo en vacunas ARNm¹⁶ (**Tabla 2**, anexo). Los estudios publicados hasta la actualidad demuestran que la incidencia es mayor en los varones jóvenes, iniciándose el cuadro en la primera semana posterior tras la inoculación de la vacuna, principalmente tras los primeros 3-4 días, y tras la segunda dosis (**Tabla 3**). A diferencia de la miocarditis secundaria a otras causas, esta se relaciona con un cuadro más leve y de rápida resolución, pues el 90% de los pacientes se recuperarán completamente¹⁷⁻²⁰. La mediana de hospitalización es de 3-4 días²¹.



Grupos de edad (años)	Hombres			Mujeres		
	Dosis admin.	Casos esperados	Casos observados	Dosis admin.	Casos esperados	Casos observados
12-17	2.189.726	0-2	19	2.039.871	0-4	128
18-24	5.237.262	1-6	23	4.337.287	1-8	219
25-29	4.151.975	0-5	7	3.625.574	1-7	59
30-39	9.356.296	2-18	11	8.311.301	2-16	61
40-49	9.927.773	2-19	18	8.577.766	2-16	34
50-64	18.696.450	4-36	18	16.255.927	3-31	18
65+	21.708.975	4-42	10	18.041.547	3-35	11

Tabla 3. Casos de miocarditis tras la segunda dosis de la vacuna ARNm contra el SARS-CoV-2. Elaborada con datos obtenidos del CDC²².

3. 2) Mecanismos fisiopatológicos

Hasta la fecha, el mecanismo fisiopatológico no ha sido aclarado y solo se han postulado distintas posibilidades. En los casos y series de casos descritos en la literatura la relación de la miocarditis con la administración de las vacunas ARNm ha sido únicamente temporal, y tras descartar otras causas posibles, incluida la infección por el virus SARS-CoV-2²³.

1- Activación del sistema inmune innato mediada por el ARNm

El ARNm exógeno puede ser inmunogénico, es decir, ser detectado como antígeno y desencadenar la activación de cascadas de citoquinas y estimular una respuesta aberrante del sistema inmune innato y adaptativo, generando una respuesta anormal con posibles daños tisulares. Para prevenir esto, la modificación de nucleósidos llevada a cabo en las vacunas ARNm contra el



SARS-CoV-2 aminora esta respuesta inmune anormal indeseada. A pesar de ello, existe un subgrupo de individuos con cierta predisposición genética en los que esa medida no es suficiente para evitar la activación inusual del sistema inmune innato¹⁶. La activación de las células dendríticas y aquellas que expresan el receptor TLR (Toll-like receptor) reconocen el ARNm como antígeno y lo exponen desencadenando la activación de cascadas pro-inflamatorias, con posibles efectos lesivos a nivel del miocardio como parte de una reacción sistémica. Sin embargo, esta hipótesis no está apoyada por la ausencia de afectación o inflamación en otros tejidos distintos del cardíaco^{23, 24}.

2- Hipersensibilidad retardada

Sabemos que la gran mayoría de los casos desarrollan sus síntomas 3-4 días después de la administración de la segunda dosis, lo que podría indicar que un mecanismo de hipersensibilidad retardada sería el causante de la miocarditis. Además, un gran porcentaje de los que desarrollan el episodio tras la primera dosis habían tenido previamente una infección por SARS-CoV-2. De esta manera, se produce la sensibilización con formación de anticuerpos en una primera exposición a la proteína S. En la segunda exposición al antígeno, los anticuerpos preformados se unirían a estos formando los complejos anticuerpo-antígeno, que se depositarían en el miocardio y activarían al complemento iniciando una respuesta inflamatoria contra los cardiomiocitos²⁵.

3- Mimetismo molecular

La alta prevalencia de miopericarditis por la infección del virus SARS-CoV-2 asociada a la proporción de casos asociados a las vacunas ARNm sugiere la

posibilidad de que el mimetismo molecular entre la proteína S del virus y una proteína del miocardio desconocida sea el mecanismo subyacente²⁵. Los anticuerpos contra la proteína S del virus experimentan una reacción cruzada contra polipéptidos similares estructuralmente, como la alfa miosina. Aunque estas vacunas no parecen provocar efectos adversos inmunomediados, es posible que puedan activar vías inmunológicas anómalas preexistentes en ciertos individuos predispuestos, resultando en la expansión policlonal de linfocitos B, formación de inmunocomplejos e inflamación^{15, 24} (**Figura 7**).

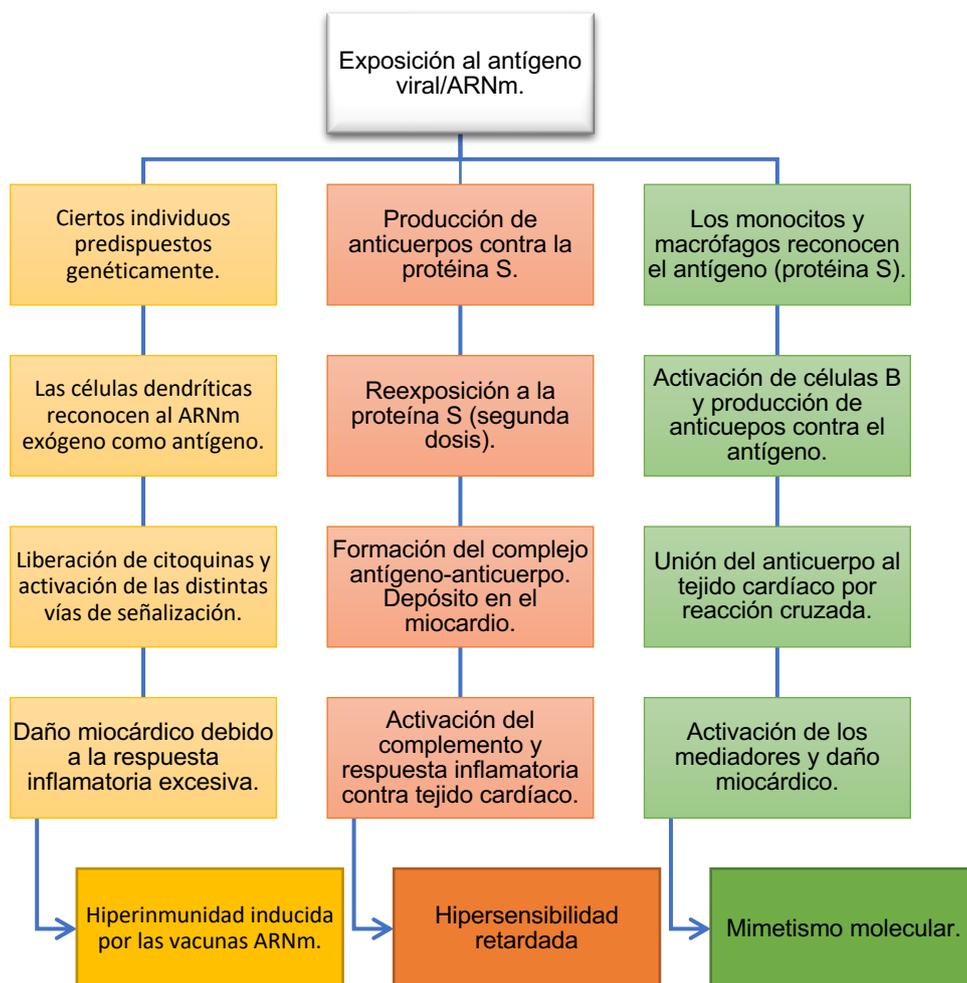


Figura 7. Teorías patogénicas de la miopericarditis secundaria a la vacunación ARNm contra el SARS-CoV-2. Modificada de Hajra A²⁵.

4- Efectos de las hormonas sexuales

Debido a la disparidad encontrada en algunos estudios en las incidencias de miocarditis post-vacunación entre hombres y mujeres, se postula que las diferencias hormonales puedan ser la causa. Se ha visto que la testosterona inhibe a las células anti-inflamatorias y aumenta así la respuesta de los linfocitos Th1. Por el contrario, los estrógenos ejercen un efecto inhibitorio sobre los linfocitos T proinflamatorios provocando una disminución de la respuesta inmune celular¹⁶. Este hecho explicaría además la razón por la que la pericarditis es más frecuente en las mujeres en la postmenopausia¹⁵ (**Figura 8**).

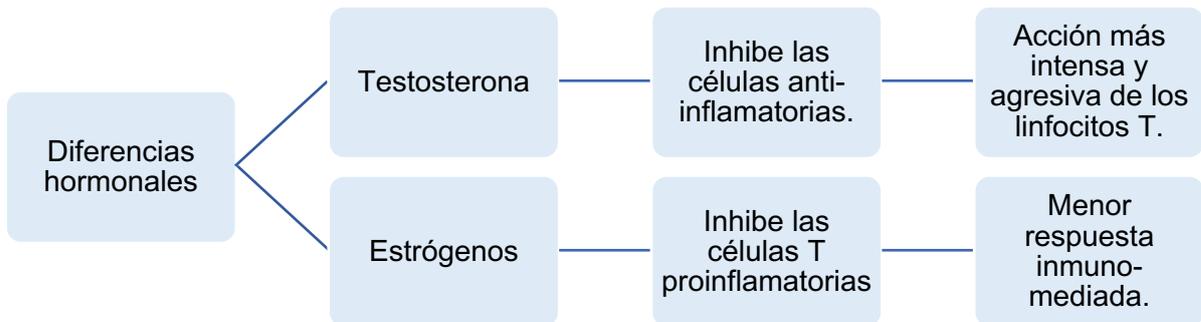


Figura 8. Diferencias de efectos de las hormonas sexuales.

3. 3) Criterios diagnósticos

Tanto la pericarditis como la miocarditis se diagnostican en base a la clínica, las alteraciones del electrocardiograma, las pruebas de laboratorio y las imágenes radiológicas. La mayoría de los casos son leves/moderados y autolimitados, lo que no justifica realizar la biopsia endomiocárdica^{23, 26}.

Clínicamente destaca el dolor o malestar torácico, las palpitaciones, el síncope, la disnea o el dolor que varía con los movimientos respiratorios y con la posición



del paciente. Sería característico de la pericarditis el roce pericárdico audible a la auscultación.

Electrocardiográficamente existen una serie de alteraciones que con frecuencia se presentan en las miocarditis y la pericarditis como son la prolongación del intervalo PR (retraso en la conducción atrioventricular), cambios no específicos de la onda T y del segmento ST (defectos en la conducción ventricular) y la presencia en algunos casos de arritmias supraventriculares y ventriculares paroxísticas. Característico de la pericarditis es el ascenso difuso y cóncavo del segmento ST con depresión del segmento PR.

Con respecto a los marcadores cardíacos, suelen encontrarse elevados las troponinas y la CK-MB (creatinina cinasa de membrana). Por último, en el ecocardiograma transtorácico casi la mitad de los pacientes presentan criterios de normalidad, siendo el descenso de la FEVI $<50\%$ y la hipocinesia las características de anormalidad más frecuentemente halladas²¹. Si se asocia a pericarditis, observaríamos derrame pericárdico²³.

En la RM se detecta un retraso en el relleno de gadolinio y edema en T2, con el hallazgo, de nuevo, de derrame pericárdico si se acompaña de pericarditis.²⁷

En la práctica clínica, sospecharemos un cuadro de miopericarditis en un paciente que consulte por dolor torácico iniciado dentro de los 7 días posteriores a la vacunación. Tras la anamnesis y exploración física, se debe solicitar un ECG y el análisis en sangre de la VSG (volumen de sedimentación globular) y PCR (proteína C reactiva), así como los marcadores cardíacos nombrados



anteriormente. Sería necesaria la realización de una ecocardiografía y una RM cardíaca para confirmar el cuadro. Se deben descartar otras posibles etiologías como virus, bacterias, patología autoinmune y SARS-CoV-2¹⁵ (**Tabla 4**).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ESTABLECIDOS POR EL CDC		
MIOCARDITIS AGUDA		PERICARDITIS AGUDA
Caso probable	Caso confirmado	Caso probable
<p>Presencia de 1 o más síntomas (nuevos o empeoramiento) de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor/malestar torácico. • Disnea o dificultad de respirar. • Palpitaciones. • Síncope. <p>Y 1 o más hallazgos nuevos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de troponinas por encima del límite normal máximo. • ECG alterado o hallazgos consistentes con miocarditis. • Hallazgos en RM cardíaca consistentes con miocarditis. <p>Y que no haya otra causa identificable con los síntomas y otros hallazgos.</p>	<p>Presencia de ≥ 1 síntomas nuevos o empeoramiento de los ya conocidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor/malestar torácico. • Disnea o dificultad de respirar. • Palpitaciones. • Síncope. <p>Y</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmación histopatológica de miocarditis. <p>O</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de troponinas por el encima del límite superior normal o hallazgos en la RM cardíaca correspondientes con miocarditis. <p>Y que no haya otra causa identificable con los síntomas y otros hallazgos.</p>	<p>Presencia de ≥ 2 síntomas nuevos o empeoramiento de los ya conocidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor torácico agudo típico (descrito como dolor que empeora con la inspiración, el decúbito, la tos y se alivia inclinándose hacia delante o sentado). A pesar de ser esto lo más común, pueden presentarse con otros tipos de dolor. • Roce pericárdico. • Elevación difusa del ST o descenso del PR en el ECG. • Nueva o empeoramiento de la efusión pericárdica en el ecocardiograma o la RM. <p>Casos confirmados en la autopsia tras el análisis histopatológico del pericardio y clasificados como pericarditis.</p>

Tabla 4. Definiciones de los cuadros clínicos de miocarditis y pericarditis establecidas por la CDC. Modificada de Bozkurt B et al ¹⁵.

3. 4) Pronóstico

La mayoría de los casos descritos son leve-moderados con una rápida resolución de la clínica, algunos con disminución de la FEVI que será recuperada en las próximas semanas, lo que hace que el pronóstico sea bueno. La mortalidad es baja y los casos graves son muy escasos, con seria afectación ventricular y shock cardiogénico²³. Por otra parte, existen escasos estudios acerca de la



evolución a largo plazo, por lo que sería recomendable un seguimiento del paciente para confirmar la resolución de los síntomas y descartar un empeoramiento o aparición de nueva clínica, y complementar con un ecocardiograma o una RM²⁵.

3. 5) Tratamiento

Como los casos suelen ser leve-moderados con una recuperación rápida, no se suelen requerir terapias agresivas. El tratamiento recomendado sería: reposo y administración de AINE (Antiinflamatorios No Esteroideos) o ácido acetilsalicílico y colchicina. En casos de mayor gravedad con disfunción del ventrículo izquierdo o inestabilidad hemodinámica, puede ser necesaria la administración intravenosa de corticoides e inmunoglobulinas humanas²⁵. Si el cuadro ha surgido tras la administración de la primera dosis de la vacuna de ARNm, el CDC aconseja aplazar la administración de la segunda dosis hasta la resolución de los síntomas, según las circunstancias, ya que los estudios han demostrado la necesidad de esta para conseguir la suficiente protección contra las variantes del SARS-CoV-2¹⁵ (**Figura 9**, anexo).

4. Otros efectos adversos cardiovasculares

4. 1) Arritmias cardíacas

Las arritmias cardíacas se definen como alteraciones en la conducción eléctrica del corazón. Se pueden dividir según presenten una frecuencia cardíaca elevada (taquicardia, por encima de 100 latidos por minuto) o disminuida (bradicardia, por debajo de 60 latidos por minuto).



Aunque la miopericarditis sea el efecto secundario más llamativo tras la administración de las vacunas de ARNm, en cuanto a frecuencia, las arritmias cardíacas se encuentran en un escalón superior. Para visualizar esta diferencia y poder analizar los resultados comparando miocarditis, pericarditis y arritmias, utilizaremos el mismo estudio comentado en el apartado anterior¹⁷.

Del total de 38.615.491 personas vacunadas con al menos una dosis de la vacuna de Oxford-AstraZeneca (20.615.911), Pfizer-BioNTech (16.993.389) y Moderna (1.006.191) en Inglaterra entre el 1 de diciembre de 2020 y el 24 de agosto de 2021, se notificaron 385.508 casos de arritmias cardíacas. De estas, 86.754 eventos se diagnosticaron entre 1-28 días tras la primera o la segunda dosis de las vacunas (los restantes 298.754 casos de arritmia se sucedieron en períodos más lejanos al proceso de vacunación y por lo tanto no generan tanto interés), correspondiendo a Pfizer-BioNTech 39.306 casos (45 %) y 204 a Moderna (0,2 %). Los 39.510 pacientes restantes habían recibido la vacuna de Oxford-AstraZeneca. Los resultados se ven influenciados por las diferencias en cuanto al número de personas vacunadas con los distintos tipos de vacunas administradas.

Existe una amplia variedad de arritmias. Dentro del estudio destacan en orden decreciente de frecuencia: F.A y flutter auricular, bloqueo auriculoventricular de cualquier grado, taquicardia ventricular y un grupo más heterogéneo de arritmias entre las que sobresale la TPSV.

Como conclusiones del estudio, podemos afirmar que existe una reducción del riesgo de desarrollar arritmias cardíacas tras la administración de la primera y la segunda dosis de Pfizer-BioNTech. Sin embargo, se documentó un incremento



del riesgo tras la administración de la segunda dosis de la vacuna de Moderna (especialmente entre el primer y el séptimo día tras la vacunación). Cabe destacar el aumento de incidencia de estas alteraciones en los pacientes con resultado positivo en la prueba de covid-19 realizada en el período perivacunal.

De todos modos, debemos ser cautos en cuanto a la interpretación de los datos puesto que se trata de un estudio centrado en una determinada población, extrapolar los datos a la población general no es correcto.

4. 2) Infarto agudo de miocardio

El infarto agudo de miocardio es una complicación altamente infrecuente tras la administración de vacunas y los preparados de ARNm no suponen una excepción.

Según un estudio de cohortes de 284 residencias de ancianos estadounidenses en el que se vacunó con Pfizer-BioNTech a unos 8.371 residentes entre el 18 de diciembre de 2020 y el 3 de enero de 2021, tan solo se documentó un caso de IAM²⁸.

Se trataba de un señor de 56 años con antecedentes de bypass coronario, DM-II, HTA e hiperlipidemia. Además, se comparó ese grupo de pacientes con unos 11.702 residentes no vacunados, para finalmente llegar a la conclusión de que las vacunas de ARNm no aumentan el riesgo de IAM sobre la población general.

Analizamos otros cuatro artículos más, correspondientes a series de casos en los que observamos seis nuevas notificaciones de IAM, correspondiendo 4 de estas a pacientes posvacunados. Tres de ellos con Pfizer-BioNTech²⁹⁻³¹ y uno con Moderna³².



Todos estos pacientes desarrollaron el evento tras la primera dosis de vacunación (el caso más precoz ocurrió a los 30 minutos de la vacunación, el más tardío a los 12 días). Típicamente eran pacientes ancianos (edades comprendidas entre los 54 y los 96 años) con comorbilidades como DM-II, HTA, hiperlipidemia y con historia personal de IAM. El tratamiento se realizó con angioplastia coronaria transluminal percutánea en dos pacientes y con trombolisis en los otros dos. Se certificaron dos muertes a los 5 días de evolución del cuadro y los otros dos pacientes fueron dados de alta a los pocos días.

No se puede establecer un mayor riesgo de IAM tras la administración de las vacunas de ARNm, ni tampoco asegurar si una de las dos vacunas incrementa la posibilidad de sufrir este tipo de evento cardiovascular.

4. 3) Hipertensión arterial:

Se denomina HTA crónica a una presión arterial sistólica por encima de 139 mmHg y/o diastólica por encima de 89 mmHg tras una correcta medida de estas y tras repetir la prueba una segunda vez (a las 2-3 semanas) manteniendo esas cifras por encima de esos niveles.

Por otro lado, existen crisis hipertensivas que se definen por un aumento agudo de la presión arterial (típicamente $\geq 180/120$ mmHg) que causa daño en algún órgano diana. Requieren de un rápido diagnóstico y tratamiento.

Hemos analizado varias series de casos en las que se estudió la aparición de este fenómeno. Se realizó un estudio en Laussane (Suiza) en el que se vacunó a una muestra de 13.296 personas con Pfizer-BioNTech (11.446) y Moderna (1.850)³³. Se realizaron tomas de presión arterial justo tras la administración y



en los treinta días posteriores. Se reportaron nueve casos de HTA grado III ($\geq 180/110$ mmHg) de los cuales todos a excepción de un paciente fueron sintomáticos. Ocho de los nueve eran hipertensos previamente a la vacunación.

Aunque la mayoría de ellos habían sido vacunados con Pfizer-BioNTech (ocho de los nueve), no se puede establecer una mayor relación entre la HTA y esta vacuna. Tampoco es correcto afirmar que las vacunas de ARNm incrementan el riesgo de desarrollar HTA (0,06 % de casos en la muestra analizada).

4. 4) Miocardiopatía por estrés/ Síndrome de Tako-Tsubo

Esta patología se caracteriza por dolor precordial anginoso, elevación de troponinas cardíacas, alteraciones en el ECG, pero con ausencia de afectación coronaria. Su principal desencadenante suele ser una situación de estrés emocional intenso. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres posmenopáusicas³⁴.

Se revisaron cuatro casos documentados de esta patología secundarios a la vacunación con los preparados de Pfizer-BioNTech (dos casos)^{29, 35} y Moderna (dos casos)^{36, 37}. Dos de ellos presentaron la patología tras la primera dosis y los otros dos tras la segunda. Todos demostraron alteraciones en el ECG (cambios en el segmento S-T de derivaciones inferolaterales, así como depresión de la onda T), elevación de troponinas y fuertes síntomas (dolor torácico, fiebre, disnea...). Los cuatro pacientes mejoraron en cuestión de días.

Aunque se han reportado múltiples casos de esta patología, no se ha demostrado una clara relación entre la administración de las vacunas de ARNm y su aparición.



COMENTARIOS DE INTERÉS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Se han descrito varios efectos cardíacos secundarios a las vacunas ARNm en la literatura científica, tal y como hemos comentado y desarrollado en este trabajo, pero solo la miopericarditis ha sido detectada con una frecuencia ligeramente superior a la esperada (especialmente en los varones jóvenes), siendo el único efecto adverso cardíaco notificado por las distintas organizaciones sanitarias y en las fichas técnicas de ambas vacunas ARNm. En la práctica clínica, debemos sospechar de este cuadro en un paciente que consulte por un dolor torácico iniciado dentro de los 7 días posteriores a la vacunación. El pronóstico es bueno con leves síntomas y rápida resolución de estos. Se demuestra así que, en conjunto con la escasa incidencia registrada y los claros beneficios demostrados de las vacunas ARNm, estaría claramente recomendada la vacunación en la población en general, incluso en los adultos jóvenes y adolescentes.

No obstante, consideramos necesarios más estudios que puedan explicar el mecanismo fisiopatológico por el que se desarrolla la miopericarditis y la razón de una mayor incidencia en los varones de 16-30 años. Así se podrían plantear posibles estrategias futuras con respecto a la administración de vacunas ARNm con el objetivo de reducir la frecuencia de este evento adverso, teniendo en cuenta además el gran futuro que augura este tipo de vacunas en el tratamiento y prevención de otras patologías.



BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280
2. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2657.
3. Ochani R, Asad A, Yasmin F, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021;29(1):20-36
4. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res* [Internet]. 2020 [citado 9 abril 2022];126:1443–55. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>
5. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328-337
6. Rozado J, Ayesta A, Morís C, Avanzas P. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardíaca. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 9 abril 2022];20(SE):2–8. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-fisiopatologia-enfermedad-cardiovascular-pacientes-con-articulo-S1131358720300285>
7. Más de 40 vacunas combaten ya 25 enfermedades y evitan 3 millones de muertes al año. *Farma Industria* [Internet]. Madrid: España; 2017 [Citado el 25 de enero de 2022]. Disponible en:



- <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/mas-40-vacunas-combaten-ya-25-enfermedades-evitan-3-millones-muertes-al-ano/>
8. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Suiza; c2022. Vacunas e inmunización; 30 de agosto de 2021. [Citado el 25 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-vaccine-safety>.
 9. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Suiza; c2022. Los distintos tipos de vacunas que existen; 12 de enero de 2021. [Citado el 27 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
 10. HIPRA [Internet]. Girona: España; c2022. Vacuna covid-19. [Citado el 3 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.hipracovid19.com/es/covid-19-estamos-investigando-una-nueva-vacuna-frente-coronavirus>
 11. Brunning A. Periodic Graphics: How are RNA vaccines made?. C&EN [Internet]. 2021 [Citado el 7 de marzo de 2022]; 99 (1). Disponible en: <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/vaccines/Periodic-Graphics-RNA-vaccines-made/99/i1>
 12. Álvarez C. Moderna contra Pfizer: dos vacunas similares en cuyas diferencias puede estar la clave del éxito. The Conversation [Internet]. 2020 [Citado el 7 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://theconversation.com/moderna-contra-pfizer-dos-vacunas-similares-en-cuyas-diferencias-puede-estar-la-clave-del-exito-150258>
 13. Engler RJ, Nelson MR, Collins LC Jr, et al. A prospective study of the incidence of myocarditis/pericarditis and new onset cardiac symptoms



- following smallpox and influenza vaccination. *PLoS One*. 2015;10(3): e0118283.
14. Mei R, Raschi E, Poluzzi E, Diemberger I, De Ponti F. Recurrence of pericarditis after influenza vaccination: a case report and review of the literature. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):20.
 15. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 2021;144(6):471-484.
 16. Heymans S, Cooper LT. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: clinical observations and potential mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(2):75-77.
 17. 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. *Nat Med*. 2022;28(2):410-422.
 18. Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1202-1206.
 19. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2140-2149.
 20. Foltran D, Delmas C, Flumian C, et al. Myocarditis and pericarditis in adolescents after first and second doses of mRNA COVID-19 vaccines. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(2):99-103.



21. Fazlollahi A, Zahmatyar M, Noori M, et al. Cardiac complications following mRNA COVID-19 vaccines: A systematic review of case reports and case series. *Rev Med Virol.* 2021; e2318.
22. ACIP June 2021 Presentation Slides | Immunization Practices | CDC [Internet]. 2021 [accedido 13 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-06.html>
23. Parra-Luceres A, Toro L, Weitz-Muñoz S, Ramos C. Cardiomyopathy Associated with Anti-SARS-CoV-2 Vaccination: What Do We Know? *Viruses.* 2021;13(12):2493.
24. Muthukumar A, Narasimhan M, Li QZ, et al. In-Depth Evaluation of a Case of Presumed Myocarditis After the Second Dose of COVID-19 mRNA Vaccine. *Circulation.* 2021;144(6):487-498.
25. Hajra A, Gupta M, Ghosh B, et al. Proposed Pathogenesis, Characteristics, and Management of COVID-19 mRNA Vaccine-Related Myopericarditis *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22(1):9-26.
26. Das BB, Moskowitz WB, Taylor MB, Palmer A. Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination: What Do We Know So Far? *Children (Basel).* 2021;8(7):607.
27. Shiyovich A, Witberg G, Aviv Y, et al. Myocarditis following COVID-19 vaccination: magnetic resonance imaging study [published online ahead of print, 2021 Nov 5]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021; jeab230.
28. Bardenheier BH, Gravenstein S, Blackman C, et al. Adverse events following mRNA SARS-CoV-2 vaccination among U.S. nursing home residents. *Vaccine.* 2021;39(29):3844-3851.



29. Lee E, Chew NW, Ng P, Yeo TJ. A spectrum of cardiac manifestations post PfizerBioNTech COVID-19 vaccination. *QJM*. 2021; 114(9):661-662.
30. Tajstra M, Jaroszewicz J, Gašior M. Acute coronary tree thrombosis after vaccination for COVID-19. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021; 14 (9):103-104.
31. Edler C, Klein A, Schröder AS, Sperhake JP, Ondruschka B. Deaths associated with newly launched SARS-CoV-2 vaccination (Comirnaty®). *Leg Med (Tokyo)*. 2021; 51:101895.
32. Boivin Z, Martin J. Untimely myocardial infarction or COVID-19 vaccine side effect. *Cureus* 2021; 13(3):e13651.
33. Meylan, Livio F, Foerster M, et al. Stage III Hypertension in Patients After mRNA-Based SARS-CoV-2 Vaccination. *Hypertension*. 2021; 77(6):e56-e57.
34. Valle A., Síndrome de Takotsubo. FEC [Internet]. Madrid: España. Madrid: España; 2018 [citado en 2 de abril de 2022]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/sindrome-de-tako-tsubo.html>
35. Vidula M K, Ambrose M, Glassberg H, et al. Myocarditis and other cardiovascular complications of the mRNA-based COVID-19 vaccines. *Cureus*. 2021; 13(6):e15576.
36. Boscolo Berto M, Spano G, Wagner B, et al. Takotsubo cardiomyopathy after mRNA COVID-19 vaccination. *Heart Lung Circ*. 2021; 30(12):119-120
37. Fearon C, Parwani P, Gow-Lee B, Abramov D. Takotsubo syndrome after receiving the COVID-19 vaccine. *J Cardiol Cases*. 2021; 24(5):223-226.

ANEXO

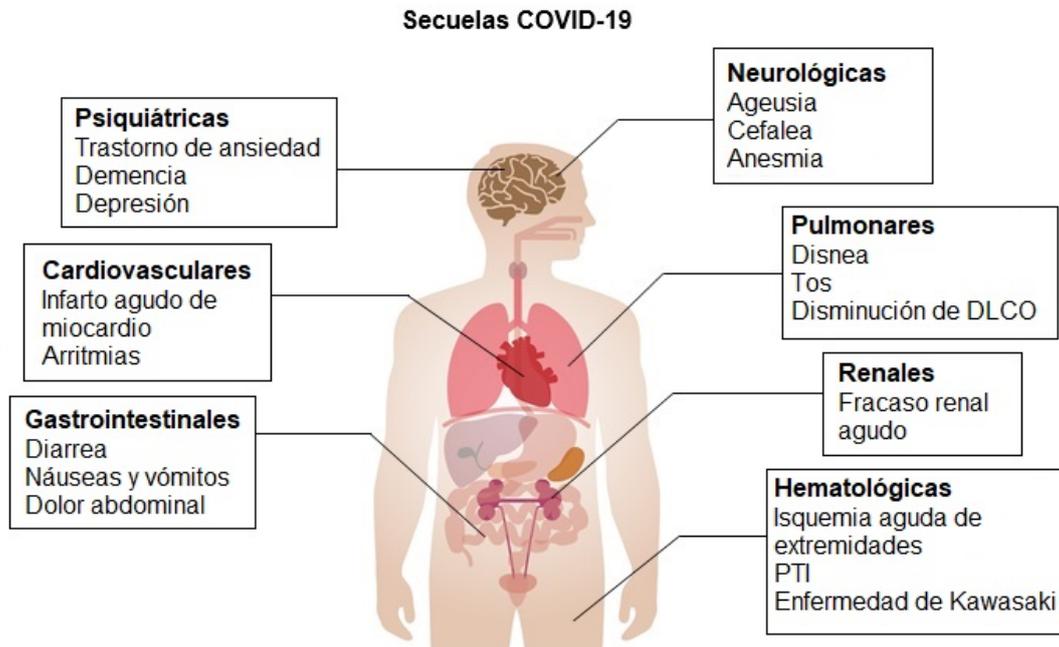


Figura 3. Esquema representativo de las diferentes secuelas que puede ocasionar la COVID-19 (figura de elaboración propia).

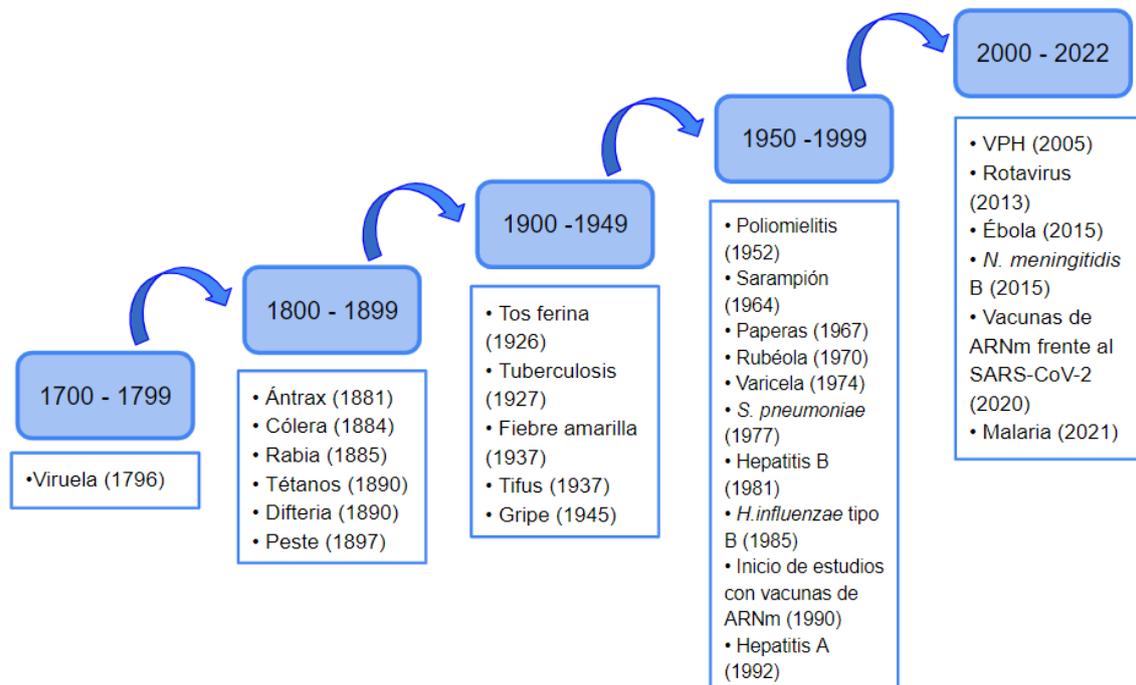


Figura 4. El desarrollo de las vacunas desde el siglo XVIII. Nótese el gran incremento en el número de preparados a partir del siglo XX, secundario a la

revolución científica acontecida desde esas fechas hasta la actualidad. Como se puede observar las vacunas de ARNm tienen un largo recorrido de estudio desde 1990. Figura de elaboración propia.

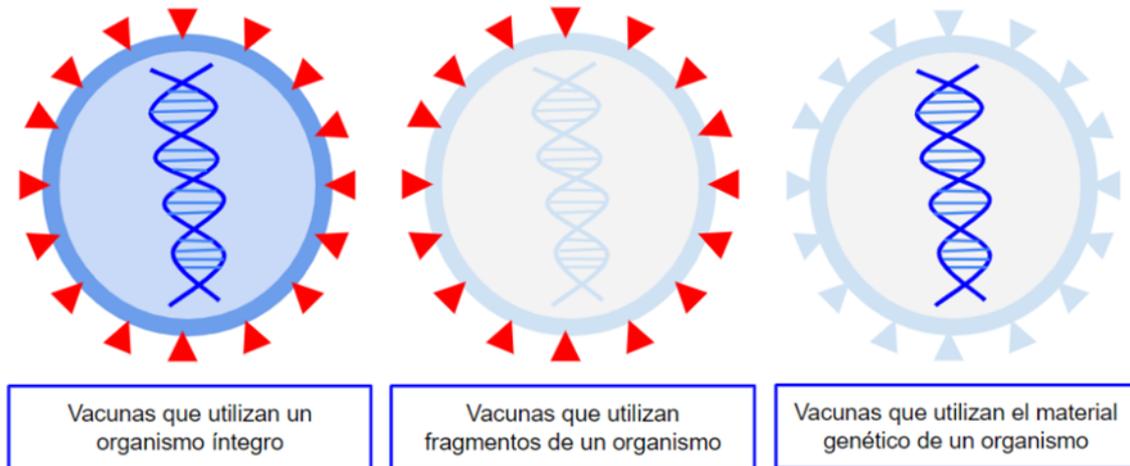


Figura 5. Tipos de vacunas según su composición y de acuerdo con los criterios de la OMS. Figura de elaboración propia.

Tipo de miocarditis	Incidencia
Miocarditis común viral	10/100.000 personas por año
Miocarditis secundaria asociada a COVID-19	1.000-1.400/100.000 personas con infección por SARS-CoV-2
Miocarditis tras vacunación ARNm contra el SARS-CoV-2	1-5/ 100.000 personas vacunadas

Tabla 2. Incidencias de la miopericarditis según la etiología. Elaborada con datos obtenidos de Heymans S¹⁶.

	Miocarditis <ul style="list-style-type: none">• Aparece 7 días tras vacunación (especialmente tras la segunda dosis)• 1-5/100 000 personas vacunadas, más frecuente en hombres menores de 30 años.
	Síntomas: - Dolor torácico. - Palpitaciones. - Disnea. - Síncope. Examen físico: - Normal. - Taquicardia sinusal. - Roce pericárdico. - Tercer ruido.
	Electrocardiograma: Descenso del segmento PR Anormalidades en el segmento ST Prolongación del segmento PR Elevación difusa del ST.
	Marcadores elevados en plasma: Moléculas cardíacas: Troponina I y CK-MB(creatinin quinasa de la membrana). Moléculas inflamatorias: PCR (proteína C reactiva) y VSG (volumen de sedimento globular).
	Ecocardiograma transtorácico: Descenso de la FEVI. Efusión pericárdica. Resonancia magnética: Captación tardía de gadolinio. Edema miocárdico
	Pronóstico: - Bueno y resolución de los síntomas en días-semanas. - Bajo número de complicaciones cardíacas.
	Tratamiento: analgésicos, AINES y colchicina.
	Seguimiento - Clínica (persistencia o nuevos síntomas) y marcadores (troponinas, PCR, péptidos natriuréticos) y ecocardiograma (RM en casos seleccionados). - Vigilancia y valoración de beneficio/riesgo en futuras vacunaciones.

Figura 9. Resumen de la epidemiología, cuadro clínico, pruebas de laboratorio e imagen y tratamiento de la miocarditis secundaria a la vacunación ARNm contra el SARS-CoV-2. Modificada de Parra-Lucares A et al ²³.