

**Marta Lorente-Ros**

Icahn School of Medicine at Mount Sinai
Mount Sinai Morningside and West Hospitals Nueva York, EE.UU



Efectos adversos de las vacunas de ARNm contra el SARS-CoV-2

¿Qué evidencia existe sobre el riesgo de miocarditis tras la vacuna?
¿Cuál es el riesgo en las personas con diabetes?

1. INTRODUCCIÓN

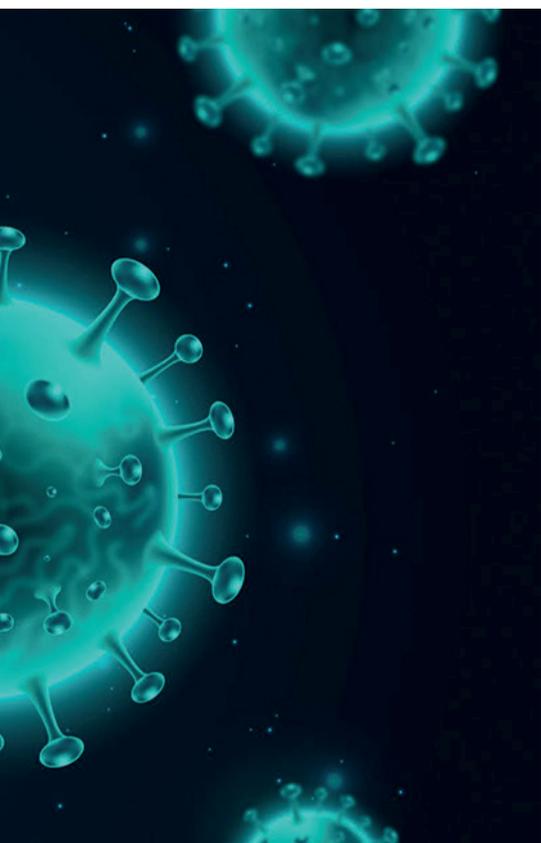
Las vacunas de ARNm (ácido ribonucleico mensajero; material genético necesario para la síntesis de proteínas) contienen ARNm del virus causante de la COVID-19 (SARS-CoV-2). Dicho ARNm codifica para una proteína de la superficie del virus SARS-CoV-2, haciendo que nuestras células fabriquen dicha proteí-

na. Esta proteína es reconocida como extraña por el sistema inmune, resultando en la producción de anticuerpos contra el virus. Estos anticuerpos protegen contra la enfermedad.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) aprobó dos vacunas de ARNm y dos vacunas con vector de adenovirus: *BNT162b2 mRNA*

Covid-19 (desarrollada por BioNTech Pfizer®), y *mRNA-1273 SARS-CoV-2* (desarrollada por Moderna®), *Ad26.COV2.S* (desarrollada por Johnson & Johnson®) y *ChAdOx1 nCoV-19 AZD1222* (desarrollada por Oxford-AstraZeneca®).

El desarrollo y aprobación de estas vacunas ha jugado un papel esencial en el control de la pandemia. Sin embargo,



HASTA EL MOMENTO ACTUAL, NI LOS ENSAYOS CLÍNICOS INICIALES, NI LOS ESTUDIOS DE FARMACOVIGILANCIA, HAN DESCRITO LA DIABETES COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLAR EFECTOS ADVERSOS TRAS LA VACUNACIÓN

cio, malestar general, dolor de cabeza, sensación de fiebre, náusea, y dolores musculares y en las articulaciones. Por lo general, estos efectos adversos ocurren más frecuentemente en personas jóvenes tras la segunda dosis de la vacuna. Las reacciones alérgicas graves (reacciones anafilácticas) tras la vacuna son muy infrecuentes (<1/100.000).

Otros efectos adversos sistémicos han ocurrido en casos aislados en personas vacunadas (la mayoría en menos de un caso por cada millón de personas vacunadas). Estos casos incluyen efectos adversos neurológicos, así como fenómenos de trombosis (formación de coágulos en la sangre) y miocarditis (*Tabla 1*).

han surgido algunas preocupaciones por posibles efectos adversos no descritos en los ensayos clínicos iniciales, los cuales incluyen una reciente alerta de desarrollo de miocarditis tras las vacunas de ARNm. En este artículo se resumen, brevemente, los efectos adversos descritos, y se presenta la evidencia disponible sobre el riesgo de miocarditis tras la vacunación contra el SARS-CoV-2.

2. EFECTOS ADVERSOS DESCRITOS TRAS LAS VACUNAS CONTRA EL SARS-COV-2

Los ensayos clínicos iniciales de las vacunas describieron algunos efectos adversos locales y sistémicos (*Tabla 1*). Entre los efectos adversos locales se incluyen las reacciones localizadas en el lugar de inyección de la vacuna, como dolor, enrojecimiento, calor, hinchazón o picor.

Asimismo, la vacuna puede dar lugar a un cuadro sistémico en forma de cansan-

co, malestar general, dolor de cabeza, sensación de fiebre, náusea, y dolores musculares y en las articulaciones. Por lo general, estos efectos adversos ocurren más frecuentemente en personas jóvenes tras la segunda dosis de la vacuna. Las reacciones alérgicas graves (reacciones anafilácticas) tras la vacuna son muy infrecuentes (<1/100.000).

¿Con qué tipo y dosis de vacuna se puede desarrollar miocarditis?

Aunque existe una descripción aislada de un caso de miocarditis tras la vacuna adenoviral desarrollada por Johnson & Johnson®, el resto de casos de miocarditis se han descrito tras las vacunas de ARNm (esto es, las desarrolladas por Pfizer® y Moderna®).

La mayoría de los casos descritos (entre el 71% y el 100%, según las series publicadas) han sido tras la segunda dosis de la vacuna, aunque también puede ocurrir tras la primera dosis. Todavía no existe experiencia suficiente con su incidencia con el “booster” (o recuerdo).

¿Con qué frecuencia ocurre?

La incidencia de miocarditis tras las vacunas de ARNm depende de la edad y del sexo, siendo más incidente en varones jóvenes. Teniendo en cuenta ambas dosis de vacuna, las tasas de eventos comunicados en los varones varían desde 32.4 casos por millón de dosis de vacuna entre los 12-17 años, hasta 1.2 casos por millón de dosis de vacuna en mayores de 65 años. En mujeres, oscilan desde 4.2 casos por millón de dosis de vacuna entre los 12-17 años hasta 1.1 casos por millón de dosis de vacuna en mayores de 65 años. Cabe resaltar que estas tasas son de casos comunicados al sistema de farmacovigilancia, el cual no permite establecer una relación causa-efecto, y muchos podrían tratarse de casos no confirmados.

¿A qué personas afecta?

La miocarditis tras las vacunas de ARNm afecta con mayor frecuencia a varones jóvenes (los cuales representan entre el 75% y el 100% de los casos), de edad ge- >>

3. MIOCARDITIS TRAS LA VACUNA COVID

La miocarditis es una inflamación del músculo del corazón. Puede estar causada por infecciones virales, condiciones inmunes, enfermedades sistémicas o toxicidad de fármacos. La miocarditis por cualquier causa afecta con mayor frecuencia a varones jóvenes y se suele resolver completamente en 2-4 semanas, aunque hasta en un 25% de los casos se puede complicar con insuficiencia cardíaca o arritmias.

En junio de 2021, el AICP (*Advisory Committee on Immunization Practices*), incorporó una alerta de casos de miocarditis tras la vacunación contra el SARS-CoV-2 con vacunas de ARNm. El comité de farmacovigilancia europeo confirmó este riesgo. Ésta no es la primera asociación entre miocarditis y vacunación, ya que históricamente se han reportado casos de miocarditis tras otras vacunas, como la de la hepatitis B, viruela, y gripe. En esta sección se describen las características de la miocarditis tras la vacunación

LA MIOCARDITIS
ES UNA INFLAMACIÓN
DEL MÚSCULO
DEL CORAZÓN.
PUEDE ESTAR
CAUSADA
POR INFECCIONES
VIRALES,
CONDICIONES
INMUNES,
ENFERMEDADES
SISTÉMICAS
O TOXICIDAD
DE FÁRMACOS.

TABLA 1: Efectos adversos descritos tras la vacunación contra el SARS-CoV-2.

SISTEMA	EFECTOS ADVERSOS	FRECUENCIA	VACUNA
Piel y tejido subcutáneo	Reacciones locales	30-90%	Todas
	Hiperhidrosis	<0.01%	Pf
Inmune	Reacción sistémica gripal	40-85%	Todas
	Fiebre	10-20%	Todas
	Hipersensibilidad o alergia	1.0-2.2%	Todas
	Reacción anafiláctica	<0.01%	Todas
Neurológico	Linfadenopatía	0.3%-1.7%	Pf, M
	Mielitis transversa	<0.01%	AZ, JJ
	Guillain-Barré	<0.01%	Pf, AZ, JJ
	Parálisis facial	<0.01%	Todas
	Parestesias	<0.01%	Pf, AZ
	Convulsiones	<0.01%	AZ, JJ
Cardiovascular	Vértigo	<0.01%	JJ
	Encefalitis	<0.01%	Pf, M, AZ
	Miocarditis	<0.01%	Pf, M
	Pericarditis	<0.01%	Pf, M, JJ
Pulmonar	Arritmia ventricular	<0.01%	Pf
	No descritas		
Digestivo	Dolor abdominal, náusea, diarrea (como parte de reacción sistémica gripal)	40-85%	Todas
Renal	No descritas		
Endocrino	No descritas		
Hematológico	Fenómenos tromboembólicos	0.01-0.3%	M, AZ, JJ
	Trombosis venosa cerebral	<0.01%	AZ, JJ
	Púrpura trombocitopénica trombótica	<0.01%	AZ, JJ
Osteomuscular	Neutropenia transitoria	46%	AZ
	Dolores musculares (como parte de reacción sistémica gripal)	40-85%	Todas

Vacunas: Pf: Pfizer©, M: Moderna©, AZ: AstraZeneca©, JJ: Johnson & Johnson©

» neralmente menor a 30 años, sin comorbilidades ni factores de riesgo cardiovasculares como la diabetes.

¿Es la diabetes mellitus un factor de riesgo para desarrollar miocarditis tras la vacuna?

Hasta el momento actual, ni los ensayos clínicos iniciales, ni los estudios de farmacovigilancia, han descrito la diabetes como factor de riesgo para desarrollar efectos adversos tras la vacunación.

¿Cuál es la presentación clínica? ¿Puede tener complicaciones?

La miocarditis tras las vacunas de ARNm suele manifestarse como dolor en el pecho, generalmente en las primeras 48-72h tras la segunda dosis de la vacuna. En el electrocardiograma puede haber alteraciones indican-

do daño del músculo cardíaco. Las pruebas de laboratorio pueden revelar niveles altos de las enzimas cardíacas (troponina). Las pruebas de función del corazón, como el ecocardiograma, suelen ser normales. Esto significa que la función de contractilidad del corazón se conserva y las complicaciones de insuficiencia cardíaca son muy infrecuentes. Las pruebas de imagen, en concreto la resonancia magnética cardíaca, apoyan el diagnóstico, demostrando las áreas de inflamación del corazón. La hospitalización es necesaria para una adecuada monitorización.

La miocarditis tras las vacunas de ARNm no se suele complicar en forma de insuficiencia cardíaca o arritmias. Hasta lo descrito actualmente, suelen ser formas leves con recuperación completa. En los casos publicados, las »

TABLA 2: Diferencias entre el daño miocárdico asociado a la enfermedad Covid-19 y el asociado a las vacunas de ARNm.

	DAÑO MIOCÁRDICO POR COVID-19	DAÑO MIOCÁRDICO POR VACUNA ARNM
Sexo	Varón	Varón
Edad	Variable	Joven
Factores de riesgo cardiovascular, incluyendo diabetes mellitus	Sí	No
Incidencia	20-40%	<0.001%
Severidad	Variable*	Leve
Riesgo de complicaciones	Variable*	Bajo
Factor de peor pronóstico	Sí	No

*dependiente de la gravedad de la infección ARNm = ácido ribonucleico mensajero

» pruebas diagnósticas anormales se resuelven paralelamente a la clínica, y los pacientes se dan de alta con completa resolución de los síntomas tras aproximadamente 1 semana de clínica.

¿Qué diferencias hay entre el daño cardíaco tras la vacuna y el asociado a la enfermedad COVID-19?

La enfermedad COVID-19 lleva asociado daño cardíaco hasta en un 20-40% de los casos, cifra superior a la objetivada tras la administración de las vacunas ARNm. Este daño cardíaco afecta a un perfil de pacientes de mayor riesgo y se asocia con peor pronóstico y mayor mortalidad (*Tabla 2*).

4. RIESGO BENEFICIO

Las principales sociedades, tras realizar un

balance riesgo-beneficio, concluyen de forma unánime que las recomendaciones de vacunación deben continuar, ya que el beneficio supera en gran medida al riesgo.

5. CONCLUSIÓN

Las vacunas contra el SARS-CoV-2 tienen efectos adversos infrecuentes, para los cuales la diabetes no se ha descrito como factor de riesgo. Entre estos efectos adversos está la miocarditis, más infrecuente y más leve que la miocarditis por Covid-19. Suele afectar a varones jóvenes tras la segunda dosis de una vacuna de ARNm. La mayoría de los casos cursan sin complicaciones con completa resolución de los síntomas y pruebas complementarias. A pesar de estos efectos adversos, la recomendación unánime continúa siendo a favor de la vacunación. **D**

LA MIOCARDITIS POR CUALQUIER CAUSA AFECTA CON MAYOR FRECUENCIA A VARONES JÓVENES Y SE SUELE RESOLVER COMPLETAMENTE EN 2-4 SEMANAS, AUNQUE HASTA EN UN 25% DE LOS CASOS SE PUEDE COMPLICAR CON INSUFICIENCIA CARDIACA O ARRITMIAS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1761-73.
2. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1774-85.
3. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):2187-201.
4. Falsley AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Sep 29;
5. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d.
6. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jul 9;70(27):977-82.
7. Su JR, McNeil MM, Welsh KJ, Marquez PL, Ng C, Yan M, et al. Myopericarditis after vaccination, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2018. *Vaccine*. 2021 Jan 29;39(5):839-45.
8. Salah HM, Mehta JL. COVID-19 Vaccine and Myocarditis. *Am J Cardiol*. 2021 Oct 15;157:146-8.
9. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*. 2021 Aug 10;144(6):471-84.
10. 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*. 2021 Dec 2;385(23):2140-9.