



## Riesgo de miocarditis por vacunas ARNm contra el SARS CoV 2

Dres. Valentina Catenaccio, Noelia Speranza, Lorena Pardo, Andrea Rodriguez, Carlos Zunino, Martin Notejane, Gustavo Giachetto

Comité de Farmacología y Terapéutica de la Sociedad Uruguaya de Pediatría

La vacuna contra el SARS CoV 2 desarrollada por Pfizer BioNtech se aprobó en Estados Unidos por una autorización de emergencia de la *Food and Drugs Administration* (FDA) para pacientes de 16 años o mayores. Esta autorización fue revisada en mayo de 2021 y la FDA aprobó la extensión del uso de la vacuna para niños de 12 años en adelante. Los estudios de fase III con los que se registraron estas vacunas mostraron alta eficacia vacunal contra la infección sintomática por el SARS CoV 2 y un adecuado perfil de seguridad. Las miocarditis y las pericarditis que se han descrito a partir de su uso en personas más jóvenes (fase IV o poscomercialización) no se habían evidenciado en los estudio de fase III publicado en *The New England Journal of Medicine* (NEJM) ni en los documentos elaborados por la FDA ni la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) para su autorización. (1-3). En el estudio de fase III publicado en NEJM sobre eficacia en adolescentes entre 12 y 15 años, que incluyó 1131 individuos que recibieron vacuna y 1129 que recibieron placebo, no se describen eventos adversos cardiovasculares. Los eventos adversos reportados fueron de reactogenicidad de leve a moderada intensidad (principalmente dolor en el sitio de la inyección), fatiga, cefalea, fiebre y linfadenopatía. No se reportaron eventos serios. (4)

Es probable que dada su baja frecuencia no sean eventos fácilmente detectables hasta que no se exponen más cantidad de personas a la vacunación. Esto ejemplifica la importancia de esta cuarta etapa del desarrollo de los medicamentos. Entre los eventos de especial interés (AESI por sus siglas en inglés) que la Colaboración Brighton y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han desarrollado para la farmacovigilancia de estas vacunas, ambos están incluidos, debido a dos motivos: el riesgo de la infección natural de provocar estos eventos y el riesgo teórico de un mecanismo de base inmunopatogénica. (5-7)

Por la farmacovigilancia espontánea se han notificado casos no solo por vacunas ARN (de las dos disponibles a nivel mundial) sino también por otras plataformas como las vacunas de vector. (8)

La miocarditis luego de la vacunación es un efecto adverso que ya se ha observado previamente, por ejemplo con la vacuna de la viruela. Generalmente es un evento raro pero que puede ser severo. (9) En un estudio prospectivo pre y postvacunal se identificó que la mayoría de las peri-miocarditis tras la vacunación antivariólica eran eventos subclínicos y se identificaron por el aumento de niveles de troponina. (10)

Hallazgos preliminares con respecto a los posibles mecanismos fisiopatológicos, sugieren que este evento podría explicarse por una toxicidad directa mediada por la proteína espiga del virus.(11)

Luego del inicio de vacunación masiva a nivel mundial con vacunas de ARN mensajero como la de Pfizer-BioNTech o Moderna se comenzaron a reportar los primeros casos de



miocarditis en Estados Unidos e Israel, con un patrón que comenzaba a evidenciarse como más frecuente en personas jóvenes, hombres y tras la segunda dosis. (9)

En un artículo de próxima publicación en Archivos de Pediatría del Uruguay se profundizará en este tema y se analizarán trabajos que describen los primeros casos de miocarditis publicados en la literatura internacional.

En la reunión del comité de expertos en vacunación del CDC (ACIP por sus siglas en inglés) se presentaron 1226 casos de miocarditis, siendo 484 (39.4%) menores de 29 años, casi el 75% varones y 827 (67.5%) notificadas luego de la segunda dosis de la vacuna de Pfizer o Moderna. En total, la tasa de eventos calculada fue de 12.6 por millón de dosis de vacunas administradas en Estados Unidos. (12) La FDA emitió un comunicado sobre este riesgo el 25 de junio, donde expresó que se agregaría a los documentos informativos tanto para personal de salud como para usuarios (*Fact Sheet for Healthcare Providers Administering Vaccine (Vaccination Providers* y al *Fact Sheet for Recipients and Caregivers*) una advertencia sobre el riesgo de aparición de estos eventos.(13)

El 9 de julio de 2021, el Comité de seguridad de la EMA (PRAC por sus siglas en inglés) concluyó que la miocarditis y la pericarditis son casos muy raros que pueden ocurrir después de la administración de las vacunas de Pfizer-BioNTech y Moderna; y recomienda incluir ambos eventos la miocarditis y la pericarditis como nuevos efectos secundarios de estas vacunas, junto con una advertencia para crear conciencia entre los profesionales de la salud y las personas que reciben estas vacunas.

Para llegar a esta conclusión, el Comité revisó 321 casos que corresponden a 145 casos de miocarditis y 138 de pericarditis a personas que recibieron Comirnaty; y 19 casos de miocarditis y 19 de pericarditis a personas que recibieron Spikevax. Al 31 de mayo de 2021, se habían administrado cerca de 197 millones de dosis de ambas vacunas (14)

La relación beneficio riesgo, sobre todo considerando que la infección por SARS Cov 2 también puede producir miocarditis o pericarditis y que con la vacunación se previenen también otras formas de complicaciones de la infección, se considera favorable al uso de la vacuna. (13,14)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) el 5 de junio de 2021 amplió la recomendación de uso de la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech desde los 12 años de edad, y recomienda que los países consideren vacunar a niños de 12 a 15 años, sólo cuando se tenga una alta cobertura de vacunación en los grupos de alta prioridad. (15)

Las personas en las que debe sospecharse la aparición de miocarditis o pericarditis son aquellas que en los 7 días luego de vacunados desarrollan dolor torácico agudo, disnea, palpitaciones. La evaluación inicial de estos pacientes debe incluir la realización de un electrocardiograma, dosificación de troponina en sangre y marcadores de inflamación como la PCR o la VES. (16)



La OMS recomienda que todos los profesionales de la salud reporten todos los eventos de miocarditis que observen tras la administración de estas vacunas (17). En nuestro país la notificación de los eventos adversos por vacunas se realiza al Ministerio de Salud Pública (18)

En el reconocimiento de que las vacunas han significado un gran avance en el control de esta pandemia, sobre todo por su impacto en la morbimortalidad por esta infección respiratoria viral, es necesario contrapesar los riesgos que conlleva, como cualquier medicamento. El balance beneficio riesgo de la vacunación contra el SARS Cov 2 en adultos es al momento muy favorable. La detección precoz de problemas vinculados a la vacunación, contribuye no solo a poder ajustar recomendaciones en caso que fuera necesario, sino a mantener la confianza en esta gran herramienta de prevención primaria. Como medicamentos y tecnologías nuevas, están expuestos a que puedan detectarse condiciones nuevas tanto en su beneficio como en su riesgo, tanto a corto como a largo plazo. (19)

## Bibliografía

1. FDA. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine VRBPAC Briefing Document. 10 december 2020. Consultado 18/7/21. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144246/download>
2. Polack F, Thomas S, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
3. EMA. EMA/707383/2020 Corr.1\*1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. Comirnaty. Consultado 18/7/21. 19 February 2021. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)
4. Frenck R Jr., Klein N, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa2107456
5. Safety Platform for Emergency vACcines SO2-D2.1.2 Priority List of COVID-19 Adverse events of special interest: Quarterly update December 2020 Disponible en: [https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/SO2\\_D2.1.2\\_V1.2\\_COVID-19\\_AESI-update-23Dec2020-review\\_final.pdf](https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/SO2_D2.1.2_V1.2_COVID-19_AESI-update-23Dec2020-review_final.pdf)
6. Brighton Collaboration Webinar on Tools for COVID-19 Vaccine Safety Assessment, 27 August 2021. Disponible en: [https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/09/SPEAC-tools-webinar\\_20200825.pdf](https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/09/SPEAC-tools-webinar_20200825.pdf)
7. Brighton Collaboration. Myocarditis/Pericarditis Case Definition. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/myocarditis-case-definition-update/>



8. OPS. INFORMACIÓN REGIONAL Y GLOBAL CONSOLIDADA SOBRE EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN (ESAVI) CONTRA LA COVID-19 Y OTRAS ACTUALIZACIONES. 20° informe. 21 julio 2021
9. Mouch S, Roguin A, Hellou E, Ishai A, Shoshan U, Mahamid L et al. Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. *Vaccine*. 2021 Jun 29; 39(29): 3790–3793.
10. Faix D.J., Gordon D.M., Perry L.N., Raymond-Loher I., Tati N., Lin G. Prospective safety surveillance study of ACAM2000 smallpox vaccine in deploying military personnel. *Vaccine*. 2020;38:7323–7330.
11. Merchant H. Covid-19 vaccines: In the rush for regulatory approval, do we need more data? *BMJ* 2021;373:n1244. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1244/rr-10>
12. AAP News. CDC confirms 226 cases of myocarditis after COVID-19 vaccination in people 30 and under. Disponible en: <https://www.aappublications.org/news/2021/06/10/covid-vaccine-myocarditis-rates-061021>
13. FDA NEWS RELEASE. Coronavirus (COVID-19) Update: June 25, 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-june-25-2021>
14. Comirnaty and Spikevax: possible link to very rare cases of myocarditis and pericarditis. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>
15. WHO. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing 15 June 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1351420/retrieve>
16. CDC. Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html>
17. WHO. COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS): updated guidance regarding myocarditis and pericarditis reported with COVID-19 mRNA vaccines. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/09-07-2021-gacvs-guidance-myocarditis-pericarditis-covid-19-mrna-vaccines>
18. MSP. Notificación eventos adversos. Disponible en: <https://primaryreporting.who-umc.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=UY>
19. Zou X, Cao B. **COVID-19 vaccines for children younger than 12 years: are we ready?** *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00384-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00384-4)

Volumen 12 No.2

**Julio 2021**



# BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"