

ORIGINAL ARTICLE

Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization

Guy Witberg, M.D., Noam Barda, M.D., Ph.D., Sara Hoss, M.D.,
Ilan Richter, M.D., M.P.H., Maya Wiessman, M.D., Yaron Aviv, M.D.,
Tzlil Grinberg, M.D., Oren Auster, M.Sc., Noa Dagan, M.D., Ph.D., M.P.H.,
Ran D. Balicer, M.D., Ph.D., M.P.H., and Ran Kornowski, M.D.



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Gastón Saint André
Residencia de Cardiología
Hospital C. Argerich
25/10/21

Introducción

- Algunos reportes han sugerido una asociación entre el desarrollo de miocarditis y las vacunas de tipo ARN mensajero (ARNm) contra la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), pero la frecuencia y severidad de esta enfermedad luego de la vacunación no ha sido extensamente analizada.
- Este estudio evalúa la incidencia de miocarditis luego de la aplicación de la vacuna ARNm BNT162b (Pfizer-BioNTech) en un único sistema de salud Israelí y describe su curso clínico y severidad.

Métodos

Fuente de datos:

- Se utilizó la base de datos del “Sistema de Salud Clalit” Israelí, el cual nuclea a 4.7 millones de personas (52% población Israelí).

Diseño:

- Estudio retrospectivo de cohortes el cual incluyó pacientes inscriptos en el “Sistema de Salud Clalit” y que recibieron la vacuna ARNm BNT162b (Pfizer-BioNTech) durante el período comprendido entre el 20 de diciembre de 2020 y el 24 de mayo de 2021.

Seguimiento:

- Se determinó un seguimiento de 42 días luego de la primer dosis de vacunación constituyendo un seguimiento aproximado de 21 días luego de la segunda dosis.

Métodos

- Utilizando los códigos de la “Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Edición” (CIE-9) se recolectaron los casos de miocarditis de los registros de salud electrónicos.
- Cada caso sospechoso fue revisado y se lo consideró si cumplía la definición del CDC para *miocarditis sospecha, probable o confirmada*.
- Además fueron clasificados en fulminante, moderada o leve según definiciones de la *American Heart Association*.

Análisis estadístico:

- Si un paciente fallecía de causa desconocida, se daba de baja del “Sistema de Salud Clalit” o finalizaba el periodo del estudio, los datos del paciente eran censurados.

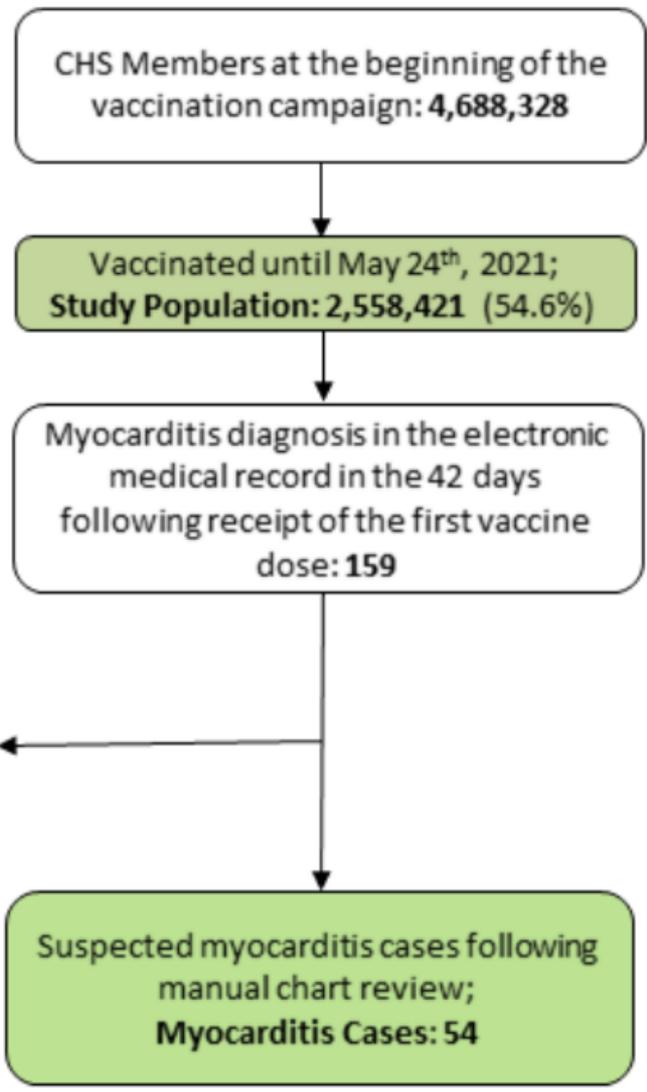
Resultados



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

105 Excluded Cases:

- 78 Re-codings of past diagnoses
- 16 Available data was insufficient to meet diagnostic criteria
- 7 Preceded first vaccine dose
- 4 Myocarditis in differential diagnosis, but different diagnosis more likely

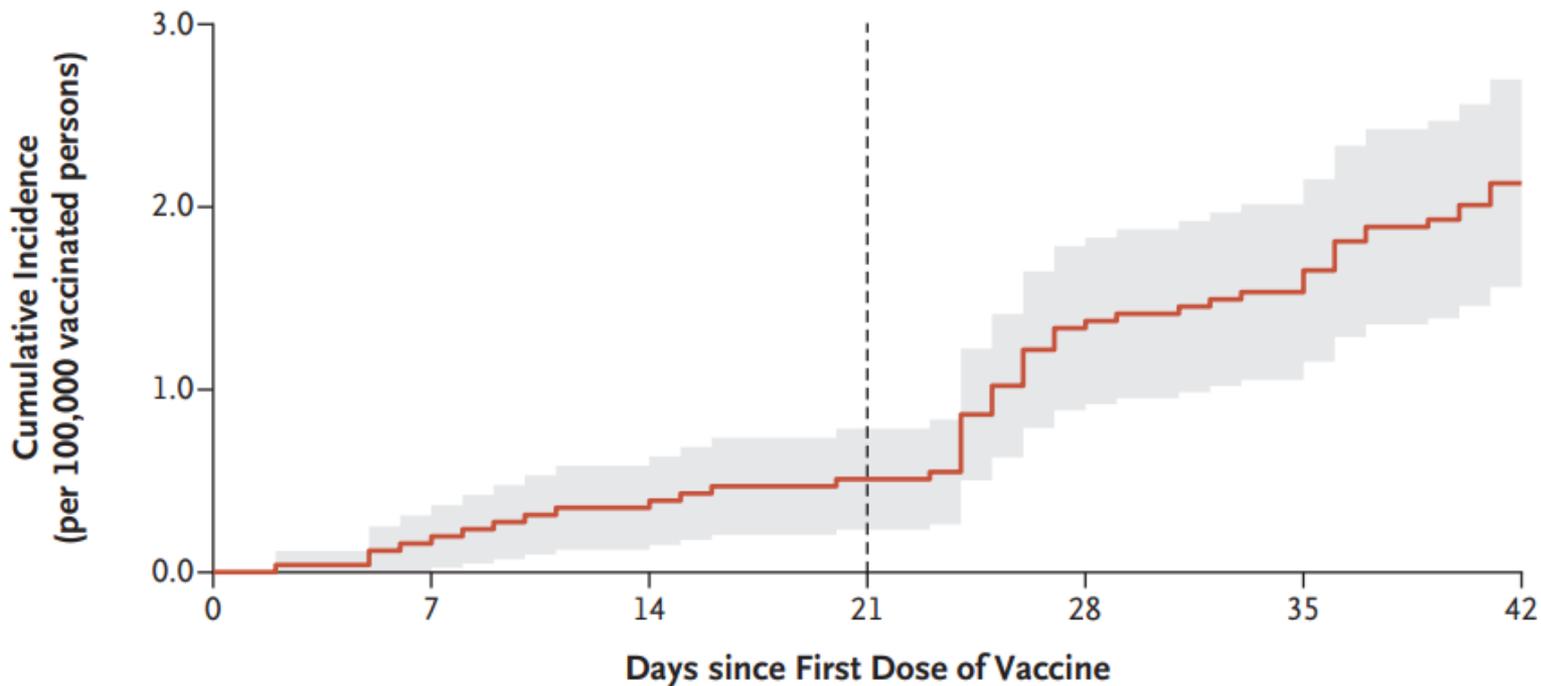


Resultados

Characteristic	Study Population (N = 2,558,421)	Patients with Myocarditis (N = 54)
Median age (IQR) — yr	44 (30–63)	27 (21–35)
Sex — no. (%)		
Female	1,309,988 (51)	3 (6)
Male	1,248,433 (49)	51 (94)
Coexisting illness — no. (%) [†]		
Any		9 (17)
Diabetes mellitus	—	1 (2)
Hypertension	—	7 (13)
Dyslipidemia	—	5 (9)
Coronary artery disease	—	1 (2)
Previous pericarditis	—	1 (2)
Known left ventricular dysfunction	—	1 (2)

Characteristic	Study Population (N = 2,558,421)	Patients with Myocarditis (N = 54)
Medication use — no. (%) [†]		
Any		7 (13)
Aspirin	—	2 (4)
P2Y ₁₂ inhibitor	—	1 (2)
Beta-blocker	—	1 (2)
ACE inhibitor or ARB	—	4 (7)
Statin	—	4 (7)
Proton-pump inhibitor	—	1 (2)
Insulin	—	1 (2)
Oral hypoglycemic agent	—	1 (2)

Resultados: incidencia miocarditis



No. at Risk
Cumulative No. of Events

2,558,421

0

2,553,187

5

2,549,516

10

2,542,267

13

2,532,675

35

2,519,332

42

2,507,209

54

Resultados: incidencia miocarditis

Population	Total Study Population	All Cases of Myocarditis		Fulminant Myocarditis		Intermediate Myocarditis		Mild Myocarditis	
		No. of Cases	Cumulative Incidence (95% CI)	No. of Cases	Cumulative Incidence (95% CI)	No. of Cases	Cumulative Incidence (95% CI)	No. of Cases	Cumulative Incidence (95% CI)
			<i>no./100,000 persons</i>		<i>no./100,000 persons</i>		<i>no./100,000 persons</i>		<i>no./100,000 persons</i>
	<i>no.</i>								
All vaccinated patients	2,558,421	54	2.13 (1.56–2.70)	1	0.04 (0–0.12)	12	0.47 (0.21–0.74)	41	1.62 (1.12–2.11)
Male sex	1,248,433	51	4.12 (2.99–5.26)	1	0.08 (0–0.24)	11	0.89 (0.36–1.42)	39	3.15 (2.16–4.14)
Female sex	1,309,988	3	0.23 (0–0.49)	0	0	1	0.08 (0–0.23)	2	0.15 (0–0.37)

Resultados: incidencia miocarditis

Population	Total Study Population	All Cases of Myocarditis	Fulminant Myocarditis	Intermediate Myocarditis	Mild Myocarditis
Sex and age group					
Either sex, 16–29 yr	593,648	32 5.49 (3.59–7.39)	1 0.17 (0–0.50)	6 1.03 (0.21–1.85)	25 4.29 (2.61–5.97)
Either sex, ≥30 yr	1,964,773	22 1.13 (0.66–1.60)	0 0	6 0.31 (0.06–0.56)	16 0.82 (0.42–1.22)
Male sex, 16–29 yr	295,288	31 10.69 (6.93–14.46)	1 0.34 (0–1.01)	6 2.06 (0.41–3.72)	24 8.29 (4.97–11.61)
Male sex, ≥30 yr	953,145	20 2.11 (1.19–3.04)	0 0	5 0.53 (0.07–0.99)	15 1.58 (0.78–2.38)
Female sex, 16–29 yr	298,360	1 0.34 (0–1)	0 0	0 0	1 0.34 (0–1)
Female sex, ≥30 yr	1,011,628	2 0.20 (0–0.48)	0 0	1 0.10 (0–0.30)	1 0.10 (0–0.29)

Resultados: Presentació n clínica



Variable	Value
Presenting symptoms and signs — no./total no. (%)	
Chest pain	44/54 (81)
Palpitations	1/54 (2)
Dyspnea	3/54 (6)
Fever	5/54 (9)
Pericardial effusion	10/49 (20)
Vital signs on admission	
Temperature — °C	37.4±1.0
Blood pressure — mm Hg	
Systolic	122.7±16.8
Diastolic	72.2±11.0
Heart rate — beats per min	81.3±17.3
Shock — no./total no. (%)	1/47 (2)

Resultados: Presentació n clínica



Variable	Value
Electrocardiographic findings — no./total no. (%)	
Normal	8/38 (21)
ST-segment elevation	
Diffuse	18/38 (47)
Nondiffuse	2/38 (5)
T-wave change	7/38 (18)
Atrial fibrillation	1/38 (3)
Nonsustained ventricular tachycardia	2/38 (5)
Laboratory values†	
Elevated troponin T — no./total no. (%)	41/41 (100)
Median creatine kinase (IQR) — U/liter	487 (230–1193)
Clinical course during index hospitalization — no./total no. (%)	
Need for inotropes or vasopressors	1/49 (2)
Need for mechanical circulatory support	1/49 (2)
Arrhythmias	1/49 (2)

Resultados: evaluación ecocardiográfica

Variable	Admission	Discharge	Follow-up*
N	48	48	5
Qualitative Left Ventricular Function Assessment, N (%)			
Normal	34 (70.8%)	38 (79.2%)	5 (100%)
Mild dysfunction	8 (16.7%)	8 (16.7%)	0 (0%)
Mild-moderate dysfunction	2 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)
Moderate dysfunction	2 (4.2%)	1 (2.1%)	0 (0%)
Moderate-severe dysfunction	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0%)
Severe dysfunction	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0%)
EF % (Mean±SD)	55.1±8.2	57.5±6.1	--

Discusión

- En este estudio se describe la incidencia de miocarditis así como sus curso clínico luego de recibir la vacuna para COVID-19 ARNm BNT162b (Pfizer-BioNTech) en un gran registro Israelí.
- Se estimó una incidencia de 2.13 casos cada 100.000 personas vacunadas en los 42 días posteriores a la primer dosis. La mayor incidencia se observó en los pacientes masculinos entre 16 y 29 años.
- La severidad de la mayoría de los casos fue leve o moderada.

Discusión

- Aparentemente hay un incremento en el diagnóstico entre el 3er y 5to día luego de la segunda dosis.
- La disfunción ventricular estuvo presente en el 29% de los casos al ingreso y en quienes continuaron el seguimiento posterior al alta esta se había normalizado.
- Aunque no se pueda comparar directamente los resultados obtenidos con el de otros estudios sobre incidencia de miocarditis post-vacunación, este estudio aporta importantes puntos de referencia.

Discusión

- El CDC reportó una incidencia de miocarditis post-vacunación de 0.48 cada 100.000 personas y esta asciende a 1.2 en el rango etario de 18 a 29 años. Estos resultados son menores debido posiblemente a las diferencias en la recolección de datos. (pasivo vs electrónico).
- Un estudio de la campaña de vacunación militar de EEUU reportó una incidencia del 8.2 casos cada 100.000 masculinos vacunados. En ese reporte, el 17% presentó deterioro de la función ventricular. Diferencias con este estudio posiblemente explicadas por las características de la población y diseño de los estudios.
- Otro estudio Israelí que utilizó la misma base de datos, reportó una incidencia de 2.7 casos cada 100.000 vacunados, aunque la edad promedio de la población fue de 38 años y la recolección de datos diferente.

Limitaciones

- El diagnóstico definitivo de miocarditis requiere de una biopsia endomiocárdica la cual se realizó solo en un paciente.
- Algunos casos de miocarditis se pueden haber perdido si estos fueron diagnosticados por fuera de la red del “Sistema de Salud Clalit” o si no cumplieron los criterios diagnóstico por fallas en el registro de datos de las historias clínicas.
- Mucha información sobre el curso clínico de la enfermedad estuvo ausente en varios pacientes (ECG, ecocardiograma, etc.).

PICOTS

N: 2.558.421 pacientes vacunados con BNT162b ARNm (Pfizer-BioNTech) obtenidos de la base de datos del “Sistema de Salud Clalit” Israelí. Edad promedio 44 años, 49% sexo masculino.

CI: Estudio observacional retrospectivo de cohortes que evaluó la incidencia a 42 días de miocarditis y las características clínicas de su presentación y evolución.

O: La incidencia de miocarditis fue de 2.13 cada 100.000 vacunados y esta fue mayor en el sexo masculino (4.12) principalmente entre 16 y 29 años (10.69). La severidad de la mayoría de los casos fue leve o moderada y el 29% presentó deterioro de la FEy al ingreso.

T: desde el 20 de diciembre de 2020 hasta el 24 de mayo de 2021.

S: Multicéntrico dentro de Israel.

ORIGINAL ARTICLE

Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization

Guy Witberg, M.D., Noam Barda, M.D., Ph.D., Sara Hoss, M.D.,
Ilan Richter, M.D., M.P.H., Maya Wiessman, M.D., Yaron Aviv, M.D.,
Tzlil Grinberg, M.D., Oren Auster, M.Sc., Noa Dagan, M.D., Ph.D., M.P.H.,
Ran D. Balicer, M.D., Ph.D., M.P.H., and Ran Kornowski, M.D.



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Gastón Saint André
Residencia de Cardiología
Hospital C. Argerich
25/10/21

Definición CDC Miocarditis



Category	Definition
Suspected Case	<p>Dyspnea, palpitations, or chest pain of probable cardiac origin, with either one of the following:</p> <p>A. ECG abnormalities beyond normal variants, not documented previously including:</p> <ul style="list-style-type: none">- ST segment/T wave abnormalities- Paroxysmal or sustained atrial or ventricular arrhythmia- Atrioventricular nodal conduction delays or intraventricular conduction defects- Continuous ambulatory ECG monitoring that detects frequent atrial or ventricular ectopy <p>B. Focal or diffuse depressed LV function of indeterminate age identified by an imaging study</p>
Probable Case	<p>Meets criteria for suspected myocarditis, in the absence of other likely cause of symptoms, in addition to one of the following:</p> <p>A. Elevated cardiac enzymes (troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB)</p> <p>B. New onset or increased degree of severity of focal or diffuse depressed LV function by imaging</p> <p>C. Abnormal imaging findings indicating myocardial inflammation (CMR with gadolinium, gallium 67 scanning, antimyosin antibody scanning)</p>
Confirmed Case	<p>A. Elevated cardiac enzymes (troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB)</p> <p>B. New onset or increased degree of severity of focal or diffuse depressed LV function by imaging</p> <p>C. Abnormal imaging findings indicating myocardial inflammation (CMR with gadolinium, gallium 67 scanning, antimyosin antibody scanning)</p>

Clasificación Miocarditis



Category	Definition
Myocarditis Severity	
Low Risk	Typical symptoms of probable cardiac origin: <ul style="list-style-type: none">- Chest pain- Supraventricular arrhythmias- Advanced atrioventricular block- Palpitations
	AND Preserved LV function on imaging study (echocardiography/CMR)
Intermediate Risk	Clinical symptoms as described for mild cases
	AND
	Persistent new/worsening abnormalities in LV function not previously known: <ul style="list-style-type: none">- Mild or worse LV dysfunction- Persistent regional wall motion abnormalities- Presence of LGE on CMR
	OR Persistent ECG anomalies
	OR Frequent non sustained ventricular arrhythmias (without syncope)
Fulminant (High Risk)	<ul style="list-style-type: none">- Clinical presentation of decompensated heart failure- Life threatening arrhythmias- Advanced atrioventricular blocks with LV dysfunction- Severe LV dysfunction (New or worsening of known less than severe LV dysfunction) documented on echocardiogram/CMR