

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**Análisis del perfil de seguridad de las vacunas de ARNm contra la COVID-19**

**AUTORA:** ARGÜELLO CASAS, PAULA

**TUTOR:** ZAPATER HERNANDEZ, PEDRO

**Departamento y Área:** Farmacología, Pediatría y Química Orgánica

**Curso académico:** 2022 - 2023

**Convocatoria de junio**

# Índice

Resumen.....	3
Abstract.....	4
1. Introducción.....	5
2. Hipótesis.....	7
3. Objetivos.....	7
4. Material y métodos.....	8
5. Resultados.....	10
5.1. Resultados de los ensayos clínicos.....	10
5.2. Resultados de la farmacovigilancia.....	13
5.3. Miocarditis-pericarditis.....	17
6. Discusión.....	23
7. Conclusiones.....	26
8. Bibliografía.....	27
ANEXO I.....	32
ANEXO II.....	34
ANEXO III.....	35
ANEXO IV.....	36

## Resumen

**Objetivos.** Caracterizar los eventos adversos infrecuentes y potencialmente graves de las vacunas Comirnaty y Spikevax identificados en los programas de farmacovigilancia y analizar su influencia en la relación beneficio-riesgo en distintos escenarios. Comparar las características de los eventos adversos hallados en los programas de farmacovigilancia con aquellos identificados en los estudios iniciales previos a la autorización de dichas vacunas.

**Métodos.** Se han revisado todos los informes de evaluación y seguridad de la EMA sobre Spikevax y Comirnaty. Se ha analizado la relación beneficio-riesgo del evento adverso miocarditis-pericarditis en nuestro medio mediante un análisis de casos observados y esperados usando datos de incidencia de miocarditis-pericarditis en población no vacunada de la Comunidad Valenciana y de incidencia de casos de miocarditis-pericarditis post-vacunales de estudios de la literatura. Estos resultados se han relacionado con el número de infecciones, hospitalizaciones y muertes por COVID-19.

**Resultados.** Los eventos adversos detectados en los ensayos clínicos son autolimitados y leves/moderados. De aquellos detectados mediante la farmacovigilancia, destaca la miocarditis-pericarditis. En el análisis de casos observados-esperados, se advierte un aumento de los casos de miocarditis-pericarditis en los 28 días tras la vacunación respecto a lo esperado, para ambas vacunas y en todos los grupos de edad. Asimismo, en el grupo de edad de 12 a 39 años el balance beneficio-riesgo de la vacunación podría no ser favorable.

**Conclusiones.** Los sistemas de farmacovigilancia han detectado numerosos eventos adversos que no se habían identificado antes de la comercialización de las vacunas. Algunos de ellos, como la miocarditis-pericarditis, pueden modificar la relación beneficio-riesgo de la vacunación en determinados grupos de población. La escasez de datos sobre los eventos adversos, consecuencia de la infranotificación, dificulta la realización de una adecuada valoración del beneficio-riesgo.

**Palabras clave:** Vacunas de ARNm contra la COVID-19, farmacovigilancia, miocarditis, pericarditis, seguridad de las vacunas

## Abstract

**Objectives.** To identify and characterise infrequent and potentially serious adverse events of Comirnaty and Spikevax vaccines which have been identified in pharmacovigilance programs and analyzing possible changes in the benefit-risk ratio in different situations. To compare the characteristics of the adverse events found in the pharmacovigilance programs with those identified in the initial studies prior to the vaccines authorization.

**Methods.** All Comirnaty and Spikevax vaccines evaluations and safety reports published by the EMA have been reviewed. We have analyzed the benefit-risk ratio of the adverse event myopericarditis in our setting by performing an observed-expected analysis with data based on the incidence of myopericarditis in the unvaccinated Valencian Community population and data on the cases of post-vaccination myopericarditis from the literature. These results have been linked to the number of COVID-19 infections, hospitalizations, and deaths.

**Results.** Adverse events which have been detected in clinical trials are self-limited and not serious. Of those ones detected through pharmacovigilance we have focused on myocarditis-pericarditis. In the observed-expected analysis we notice an increase in the cases of myocarditis-pericarditis observed within the 28 days after vaccination in relation to what was expected for both vaccines and in all age groups. Additionally, in the age group of 12 to 39 years, the benefit-risk balance of vaccination may not be favourable.

**Conclusions.** COVID-19 mRNA vaccines pharmacovigilance have detected numerous adverse events that were not detected before vaccines commercialisation. Some of them, such as myopericarditis, may modify the benefit/risk ratio of vaccination in certain population groups. The lack of data on adverse events, as a consequence of under-reporting, makes it difficult to carry out an adequate risk/benefit assessment.

**Key words:** COVID-19 mRNA vaccines, pharmacovigilance, myocarditis, pericarditis, vaccine safety

## 1. Introducción

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por un nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2, que apareció en la provincia de Wuhan en China en el año 2019 y que provocó una pandemia mundial declarada por la OMS el 11 de marzo de 2020. En menos de un año causó alrededor de 1 millón y medio de muertes en todo el planeta, siendo un desafío importante para la salud pública y la estabilidad económica en todo el mundo. Es por ello, que surgió la necesidad de encontrar, de forma rápida, opciones terapéuticas eficaces para poder combatirlo y/o prevenirlo y múltiples ensayos clínicos estudiando diferentes medicamentos y vacunas se pusieron en marcha en todo el mundo.

A raíz de estas investigaciones, el 21 de diciembre de 2020, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó la primera vacuna en Europa: Comirnaty (BNT162b2/Pfizer-BioNTech), con un mecanismo de acción basado en la tecnología del ARN mensajero. Se aprobó tras un ensayo clínico en fase 3, aleatorizado, multinacional, controlado con placebo y con evaluación ciega por terceros que incluyó un total de 44.448 participantes y que se realizó entre el 20 de julio y el 14 de noviembre de 2020. Aunque se notificaron los eventos adversos de todos los participantes, el análisis de seguridad se realizó sobre 37.706 sujetos aleatorizados antes del 9 de octubre de 2020 con una edad mayor o igual a 16 años y una mediana de 2 meses de seguimiento tras la segunda dosis de la vacuna. La reactogenicidad de la vacuna se evaluó en un subgrupo de 8.183 sujetos. Con un tamaño muestral de aproximadamente 19.000 participantes por grupo, el estudio tiene una potencia del 83% de detectar al menos un evento adverso si la incidencia real del mismo es de 0,01% o superior, pero el tamaño muestral es insuficiente para detectar de forma fiable eventos adversos que se presenten con frecuencias inferiores a 1 en 10.000. [\[1\]](#), [\[2\]](#)

El 6 de enero de 2021, la EMA autorizó una segunda vacuna basada también en la tecnología de ARN mensajero, Spikevax (mRNA-1273/Moderna), a partir de los datos de un ensayo clínico en fase 3, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo y con evaluación ciega por terceros, que se realizó entre el 27 de julio y el 23 de octubre de 2020 e incluyó a un total de 30.351 participantes con una edad mayor o igual a 18 años. El análisis del perfil de seguridad se realizó en todos los participantes y se recogieron datos hasta el 25 de noviembre de 2020, con una mediana de 63 días de seguimiento tras la administración de la segunda dosis de la vacuna. [3, 4]

En ninguno de los dos ensayos clínicos se analizó la seguridad a largo plazo, aunque ambos fueron diseñados para tener un seguimiento del perfil de seguridad durante 2 años después de la administración de la segunda dosis. Sin embargo, dada la alta eficacia de las vacunas y la situación de pandemia mundial, no se consideró ético el seguimiento de los participantes que debían recibir placebo durante 2 años, una vez que la vacuna fue aprobada por los organismos reguladores.

En los ensayos clínicos de ambas vacunas, también encontramos limitaciones en cuanto a la población incluida, que podrían tener implicaciones a la hora de establecer el perfil de seguridad. No se incluyeron mujeres embarazadas y el porcentaje de personas mayores de 80 años fue muy reducido. Tampoco se incluyó población pediátrica, excepto en el estudio de Comirnaty, con apenas 100 participantes de 12 a 17 años.

A pesar de estas limitaciones, la EMA concluyó que las vacunas presentaban un perfil de seguridad favorable, bien caracterizado y aceptable en base a los datos a corto plazo, siendo el balance beneficio-riesgo positivo. [2, 4]

Para detectar los eventos adversos que suceden tras la vacunación y que debido a su baja frecuencia de aparición no han podido detectarse en los ensayos clínicos, se utilizan los sistemas de farmacovigilancia. En Europa, se realiza una vigilancia pasiva mediante EudraVigilance, operado por

la EMA, y que se basa en las notificaciones espontáneas de los eventos adversos por los propios fabricantes de las vacunas, los profesionales sanitarios y la población general. Cuando se detecta un posible evento adverso, se evalúa por el PRAC (comité de seguridad de la EMA), quienes tratan de determinar si existe, o no, una relación de causalidad entre el evento y la vacuna.

A diferencia de lo que sucede con otros medicamentos, dado que las vacunas son administradas a un gran número de personas sanas, los programas de farmacovigilancia y la reevaluación constante de la relación beneficio-riesgo resultan esenciales. [5]

## **2. Hipótesis**

Las vacunas podrían causar eventos adversos raros y potencialmente graves que solo pueden identificarse mediante programas de farmacovigilancia, ya que en los ensayos clínicos la población que se estudia es limitada y seleccionada. Asimismo, dichos eventos adversos podrían cambiar el balance beneficio-riesgo de la vacuna en determinadas poblaciones.

## **3. Objetivos**

Como objetivo primario se busca identificar y caracterizar los eventos adversos graves e infrecuentes de las vacunas frente a la COVID-19 basadas en la tecnología de ARN mensajero Comirnaty y Spikevax identificados en los programas de farmacovigilancia y analizar posibles cambios en la relación beneficio-riesgo en distintos escenarios.

Como objetivo secundario, se compararán las características de los eventos adversos hallados en los programas de farmacovigilancia con aquellos identificados en los estudios iniciales previos a la autorización de dichas vacunas.

## 4. Material y métodos

Se han revisado todos los informes de evaluación y las actualizaciones periódicas de seguridad de las vacunas Comirnaty y Spikevax disponibles en la página web oficial de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Asimismo, se han consultado los ensayos clínicos originales previos a la autorización de las vacunas, publicados en *The New England Journal of Medicine*. A partir de estos informes y estudios, se han tabulado los eventos adversos como frecuencias o porcentajes. En el caso de datos procedentes de notificación espontánea, los datos se han descrito como frecuencia estimada de aparición en función de la población vacunada y la tasa de infranotificación estimadas.

Análisis relación beneficio-riesgo de las vacunas en nuestro medio: se realizó un análisis beneficio-riesgo del evento adverso miocarditis-pericarditis detectado en los programas de farmacovigilancia y que no había sido identificado previamente en los ensayos clínicos. Para ello, se identificó de forma estratificada por sexo y edad la incidencia de miocarditis-pericarditis en población española no vacunada (número de casos esperado) a partir de los datos publicados en la base de datos de eventos adversos de especial interés proporcionados por *FISABIO*, que se basa en la información de 5 millones de personas de la Comunidad Valenciana (CV) durante los años 2017-2020 y de acceso público mediante la aplicación *VAC4EU*. Los datos de incidencia se expresan en número de casos por 100.000 personas-año.



De igual manera, se estimó la incidencia del evento en población vacunada de la misma edad y sexo (número de casos observado). Para realizar dicha estimación y al no disponer de datos españoles, se han buscado datos de la incidencia de miocarditis-pericarditis tras la vacunación en la literatura realizando una búsqueda en PubMed durante el mes de abril de 2023 con los términos: (*"COVID-19 Vaccines"[Mesh] AND "Myocarditis"[Mesh] AND "Pericarditis"[Mesh]*). Se seleccionó el estudio con un formato de datos equivalente a los datos de población general de la CV.

Se calculó el exceso del evento adverso miocarditis-pericarditis como la diferencia entre los casos observados y los casos esperados. Se asumió que la incidencia del evento adverso estudiado sigue una distribución de Poisson (eventos raros que ocurren de forma independiente y con una tasa media constante) calculándose para cada número de eventos en una unidad de tiempo un intervalo de confianza del 95% de Poisson.

Para estimar el beneficio esperado de la vacuna en cada grupo de población, se obtuvieron las tasas de infecciones, hospitalizaciones y muertes esperadas en población no vacunada a partir de los datos publicados por el Ministerio de Sanidad en los "Informes de Situación de COVID-19 en España" previos a la vacunación de la población. Se asumió que la efectividad de las vacunas era igual a la eficacia demostrada en los ensayos clínicos. La relación beneficio-riesgo se estimó relacionando la reducción de infecciones, hospitalizaciones y muertes logradas por la vacuna con el exceso del evento adverso en estudio.

## 5. Resultados

### 5.1. Resultados de los ensayos clínicos

En el ensayo clínico de Comirnaty ([Tabla 1](#)), los eventos adversos se analizaron divididos en dos grupos de edad y según la dosis administrada de la vacuna.

El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción local más frecuente en los vacunados, siendo ligeramente mayor en el grupo de edad de 16 a 55 años.

A nivel sistémico, la fatiga y el dolor de cabeza fueron los eventos adversos más comunes. Todos los eventos adversos sistémicos aparecieron con más frecuencia tras la segunda dosis, excepto la diarrea.

En general, los eventos adversos detectados tuvieron una intensidad de leve a moderada y fueron autolimitados, con una duración media de 1 día.

Asimismo, se notificó un pequeño número de casos de linfadenopatías, parálisis facial periférica e hipersensibilidad.

<b>Comirnaty</b>				
<b>Eventos adversos notificados en el grupo de reactividad</b>	<b>Post-dosis 1</b>		<b>Post-dosis 2</b>	
	<b>16-55 años</b>	<b>&gt;55 años</b>	<b>16-55 años</b>	<b>&gt;55 años</b>
<b>Reactividad local</b>				
Dolor en el lugar de la inyección	83%	71%	78%	66%
Eritema e inflamación en el lugar de la inyección	5%	5%	6%	7%
<b>Reactividad sistémica</b>				
Fiebre	4%	1%	16%	11%
Fatiga	47%	34%	59%	51%
Dolor de cabeza	42%	25%	52%	39%
Escalofríos	14%	6%	35%	23%
Vómitos	1%	0%	2%	1%
Diarrea	11%	8%	10%	8%
Mialgias	21%	14%	37%	29%
Artralgias	11%	9%	22%	19%
<b>Eventos adversos notificados en todos los participantes del estudio</b>				
Linfadenopatías	0,3%			
Parálisis facial	4 casos			
Hipersensibilidad/reacción de inmunización	13 casos			

**Tabla 1.** Eventos adversos identificados en el ensayo clínico de Comirnaty en los participantes que recibieron la vacuna, en función del número de dosis de la vacuna, el rango de edad y el porcentaje o número de sujetos que los han notificado.

De forma similar a Comirnaty, las reacciones adversas locales y sistémicas notificadas en el ensayo de Spikevax fueron más frecuentes tras la segunda dosis que tras la primera, autolimitadas, resolviéndose en 1-3 días de media y con una severidad leve/moderada.

A nivel local, el dolor en el lugar de la inyección fue la reacción adversa más habitual. También se produjo eritema, inflamación y linfadenopatías<sup>1</sup>. Con respecto a las reacciones adversas sistémicas, la fatiga fue la más común, seguida de dolor de cabeza y mialgias. Asimismo, se notificaron otros eventos adversos como la parálisis de Bell, cuya evidencia de causalidad era muy limitada ([Tabla 2](#)).

<b>Spikevax</b>		
<b>Evento adverso</b>	<b>Post-dosis 1</b>	<b>Post-dosis 2</b>
<b>Eventos adversos a nivel local</b>		
Dolor en el lugar de la inyección	83,7%	88,2%
Inflamación/induración en el lugar de la inyección	6,1%	12,2%
Linfadenopatías <sup>1</sup>	10,2%	14,2%
<b>Eventos adversos a nivel sistémico</b>		
Dolor de cabeza	32,7%	58,6%
Fatiga	37,2%	65,3%
Mialgias	22,7%	58,0%
Artralgias	16,6%	42,8%
Náuseas/vómitos	8,3%	19,0%
Escalofríos	8,3%	44,2%
Fiebre	0,8%	15,5%
<b>Otros eventos adversos</b>		
Parálisis de Bell	3 casos	1 caso

**Tabla 2.** Eventos adversos identificados en el ensayo clínico de Spikevax en los participantes que recibieron la vacuna, según el número de dosis de la vacuna y del porcentaje/número de sujetos que los han notificado.

<sup>1</sup> El evento de “linfadenopatía” se definió como inflamación axilar local o sensibilidad ipsilateral al brazo de la inyección.

## 5.2. Resultados de la farmacovigilancia

A partir de las notificaciones espontáneas, se han descrito nuevos eventos adversos que no se habían identificado en los ensayos clínicos. El PRAC los ha evaluado individualmente para considerar si pudieran atribuirse a la vacunación. [6, 7]

Los eventos que sí se han relacionado y que, posteriormente, fueron añadidos a la ficha técnica de las vacunas se muestran en la [Tabla 3](#). Para algunos de ellos, se ha podido estimar su frecuencia de aparición, corregida por la tasa de infranotificación y considerando el número de pacientes vacunados.

En ambas vacunas, de mayor a menor frecuencia, se han añadido como nuevos eventos adversos: diarrea y miocarditis-pericarditis. También, eritema multiforme y sangrado menstrual abundante, de los que no se ha podido describir una frecuencia estimada.

En la vacuna Spikevax, de mayor a menor frecuencia: reacciones tardías en el lugar de la inyección, urticaria, parestesia y, con frecuencia desconocida: inflamación extensa de la extremidad vacunada. Además, se han descrito casos de síndrome de fuga capilar, únicamente en pacientes con antecedentes médicos de dicha patología.

En la vacuna Comirnaty, de mayor a menor frecuencia: vómitos, astenia, letargia, disminución del apetito y sudoración nocturna, erupción cutánea y prurito, angioedema y, con una frecuencia desconocida: reacción en rellenos dérmicos, generalmente en el área facial.

Spikevax		Comirnaty	
Evento adverso	Frecuencia estimada	Evento adverso	Frecuencia estimada
Diarrea	1/10	Diarrea	>1/10
Reacciones tardías en el lugar de la inyección	<1/10	Vómitos	>1/100
Urticaria	<1/100	Astenia, letargia, disminución del apetito, sudoración nocturna	<1/100
Parestesia	<1/1.000	Erupción cutánea y prurito	<1/100
Miocarditis y pericarditis	<1/10.000	Urticaria y angioedema	<1/1.000
Inflamación extensa de la extremidad vacunada	Desconocida	Miocarditis y pericarditis	<1/10.000
Sangrado menstrual abundante	Desconocida	Sangrado menstrual abundante	Desconocida
Eritema multiforme	Desconocida	Eritema multiforme	Desconocida
Síndrome de fuga capilar	Desconocida	Reacción en rellenos dérmicos	Desconocida

**Tabla 3.** Eventos adversos de las vacunas Spikevax y Comirnaty identificados mediante farmacovigilancia entre el 28/01/2021 y el 08/12/2022 y la frecuencia estimada de aparición por número de personas vacunadas.

En las Tablas [4](#) y [5](#), se muestran los eventos adversos notificados y estudiados por el PRAC, en los que no se ha podido establecer una relación causal con la vacunación, junto con los motivos que han justificado dicha decisión. Para ambas vacunas, se ha evaluado y descartado como evento adverso: glomerulonefritis y síndrome nefrótico, síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, hepatitis autoinmune, rechazo del injerto en trasplantes de córnea y, amenorrea.

<b>Comirnaty</b>	
<b>Evento adverso</b>	<b>Motivo por el que se rechaza la relación de causalidad con la vacunación</b>
<b>Glomerulonefritis y síndrome nefrótico</b>	Se analizaron 89 casos, en los que no se pudieron identificar patrones concretos y, en muchos casos, se encontró que faltaba información sobre el historial médico, los factores de confusión y de riesgo. Se concluyó que la evidencia disponible no es suficiente para establecer una relación causal.
<b>Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS)</b>	Sólo un pequeño número de los casos notificados cumplía los criterios diagnósticos de SIM-PedS y, en todos ellos, no se pudo excluir que hubiesen sido desencadenados por una infección (incluida la COVID-19), por lo que se concluyó que la evidencia disponible es insuficiente para establecer una relación causal.
<b>Hepatitis autoinmune</b>	Se concluyó que con la evidencia disponible no es posible establecer una relación causal.
<b>Rechazo del injerto en trasplantes de córnea</b>	Se consideró que el número de casos notificados fue muy pequeño y en muchos de ellos existían factores de riesgo para padecer un rechazo del injerto. Asimismo, el número de casos que se notificó tras la vacuna estaba dentro del rango de lo que sería esperable en individuos no vacunados. Por lo que se concluyó que con que la evidencia disponible no es suficiente para establecer una relación causal.
<b>Amenorrea</b>	Se concluyó que no hay evidencia suficiente para poder establecer una relación causal y que los datos disponibles no apoyan la existencia de una relación causal.
<b>Síndrome de fuga capilar</b>	Tras revisar 44 casos notificados, se concluyó que la evidencia disponible es insuficiente para establecer una relación causal.

**Tabla 4.** Eventos adversos identificados mediante farmacovigilancia entre el 28/01/2021 y el 08/12/2022 junto con los motivos por los que no han sido asociados a la vacuna Comirnaty.

De forma exclusiva para Spikevax, se evaluó y no se pudo establecer una relación de causalidad con trombocitopenia inmune mientras que para Comirnaty, se evaluó y no se pudo establecer la causalidad para el síndrome de fuga capilar, que sin embargo sí se asoció a Spikevax.

<b>Spikevax</b>	
<b>Evento adverso</b>	<b>Motivo por el que se rechaza la relación de causalidad con la vacunación</b>
<b>Trombocitopenia inmune (PTI)</b>	Se consideró que 9 casos podrían estar relacionados con la vacunación, pero no se pudo establecer una relación causal clara en ninguno de ellos, puesto que los pacientes tenían otros factores de riesgo no relacionados con la vacuna y sí con la PTI. No obstante, tampoco se considera que se pueda excluir la relación de causalidad, por lo que se continuará la vigilancia.
<b>Glomerulonefritis y síndrome nefrótico</b>	De 33 casos notificados, se descartaron 22 por considerar poco probable su relación con la vacuna o por no haberse podido evaluar por falta de información. Se evaluaron 11 casos como posiblemente relacionados y se realizó un análisis de casos observados-esperados que no mostró un aumento significativo, por lo que se concluyó que no se podía establecer una relación causal de los casos notificados de glomerulonefritis y síndrome nefrótico con la vacuna.
<b>Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-PedS)</b>	Se concluyó que no hay evidencia suficiente para vincular la vacuna con el síndrome inflamatorio sistémico pediátrico. La información para llegar al diagnóstico de SIM-PedS como los marcadores analíticos de inflamación, medidas de la actividad de la enfermedad, la duración de la fiebre, el diagnóstico de exclusión de otras enfermedades, se encontraba ausente en la mayoría de los casos. Sólo un pequeño número de casos cumplía criterios de SIM-PedS, pero en dichos casos faltaba la información sobre una infección actual o previa por SARS-CoV-2.
<b>Hepatitis autoinmune</b>	Mismo motivo que en la vacuna Comirnaty, pues la evaluación que se realizó fue conjunta.
<b>Rechazo del injerto en trasplantes de córnea</b>	
<b>Amenorrea</b>	

**Tabla 5.** Eventos adversos identificados mediante farmacovigilancia entre el 05/02/2021 y el 08/12/2022 junto con los motivos por los que no han sido asociados a la vacuna Spikevax.



### 5.3. Miocarditis-pericarditis

Con 21.720 y 15.210 participantes vacunados en los ensayos clínicos fase 3 de las vacunas Comirnaty y Spikevax respectivamente, no se identificó ningún caso de miocarditis-pericarditis, que sí fueron notificados mediante los sistemas de farmacovigilancia y descritos como evento adverso de la vacunación, con una frecuencia estimada como muy rara, con menos de 1 caso por cada 10.000 vacunados.

A pesar de ser dos entidades diferentes, dada la proximidad de pericardio y miocardio, la frecuencia con que la inflamación de una de estas capas cardíacas resulta o incluye la inflamación de la otra y que la evaluación y el diagnóstico de miocarditis y pericarditis son similares, independientemente de los procesos patológicos subyacentes, se consideran de forma conjunta (miocarditis-pericarditis) y no de forma individual como entidades independientes. [8]

#### 5.3.1 Modelización de casos observados-esperados de miocarditis-pericarditis en la población vacunada de la Comunidad Valenciana

Para la modelización de los casos observados-esperados de miocarditis-pericarditis en la población vacunada de la CV, se obtuvieron los datos de incidencia de miocarditis-pericarditis en personas no vacunadas de la base de datos de eventos adversos de especial interés de *FISABIO*. [9] Estos datos se usaron para estimar los casos de miocarditis-pericarditis esperados y se encuentran detallados en el [ANEXO I](#).

Por otro lado, al carecer de estudios de casos notificados de miocarditis-pericarditis en vacunados tanto en la CV como a nivel nacional, los valores observados de casos de miocarditis-pericarditis en los 28 días posteriores a la vacunación se obtuvieron de la literatura.

Para ello, se usaron los datos de un estudio de cohortes realizado en Dinamarca [10] y que se han publicado tabulados y ajustados de forma similar a los datos de población general de la CV (ANEXO II). Existen otros estudios realizados en Europa [11 - 16] en los que se ha estudiado la asociación de miocarditis-pericarditis con la vacunación, pero que se han descartado por la forma de estratificar los datos, pues impedía su utilización con los datos de frecuencia de aparición de miocarditis-pericarditis en la población de la CV.

Con los datos del estudio danés, se ha realizado el análisis observado-esperado utilizando una hoja de Excel en la que, a partir del número de casos esperado según la incidencia de miocarditis-pericarditis en la población de la CV (Tabla 6) y el número de casos observado en la población vacunada del estudio danés, se pudo estimar el número de eventos que se espera ocurran en una unidad de tiempo con un intervalo de confianza de Poisson del 95%. En el ANEXO III se ha añadido a modo de ejemplo la hoja de Excel con uno de los escenarios calculados.

Tasa de incidencia de miocarditis-pericarditis por cada 100.000 personas-año		
<b>Grupo de edad</b>	0-39 años	7,23
	40-59 años	9,93
	≥60 años	20,54
<b>Sexo</b>	Hombre	18,37
	Mujer	8,1
<b>Global</b>		13

**Tabla 6.** Tasas de incidencia de miocarditis y pericarditis en población no vacunada de la Comunidad Valenciana procedentes de la base de datos FISABIO entre los años 2017-2020. Se expresan por cada 100.000 personas-año, en función del sexo, la edad y de forma global.

Como se muestra en la [Tabla 7](#), en el grupo de edad entre 12 y 39 años se produjeron 17 casos de miocarditis-pericarditis en los 28 días tras la vacunación con Comirnaty en los 149.192 daneses estudiados. Para el mismo número de personas con edades entre 12 y 39 años y no vacunadas, el número de miocarditis-pericarditis sería de apenas 1 caso en una ventana temporal de 28 días asumiendo la tasa de incidencia de la CV. En este mismo grupo de edad, en los 28 días post-vacunación de 40.875 personas con Spikevax, se observaron 16 casos de miocarditis-pericarditis, siendo lo esperado, en el mismo rango de tiempo y número de personas, que no sucediese ningún caso.

Para el grupo de 40 a 59 años, tras la vacunación con Comirnaty de 172.888 personas, se observaron 10 casos de miocarditis-pericarditis, siendo lo esperado 1 caso; y tras la vacunación con Spikevax, de 13.347 personas, se observó 1 caso de miocarditis-pericarditis, siendo lo esperado que no ocurriese ninguno.

Por último, para el grupo de 60 años o más, tras la vacunación con Comirnaty de 187.510 personas, se observaron 21 casos de miocarditis-pericarditis, siendo lo esperado 3 casos; y tras la vacunación con Spikevax de 20.219 personas, se observaron 4 casos de miocarditis-pericarditis, siendo lo esperado que no sucediese ninguno.

Grupos de edad	Comirnaty			Spikevax		
	Número de personas (n)	Observado (IC 95%)	Esperado (IC 95%)	Número de personas (n)	Observado (IC 95%)	Esperado (IC 95%)
12-39 años	149.192	17 casos (12-21)	1 caso (0-2)	40.875	16 casos (12-20)	0 casos (0-1)
40-59 años	172.888	10 casos (6-14)	1 caso (0-3)	13.347	1 caso (0-3)	0 casos (0-1)
≥60 años	187.510	21 casos (16-25)	3 casos (0-5)	20.219	4 casos (1-7)	0 casos (0-1)

**Tabla 7.** Casos de miocarditis y pericarditis observados-esperados los 28 días siguientes a la vacunación con Comirnaty o Spikevax por grupos de edad.

En el estudio danés, 253.135 hombres recibieron Comirnaty y 38.088 Spikevax ([Tabla 8](#)). En los 28 días post-vacunación, con Comirnaty se observaron 26 casos de miocarditis-pericarditis, siendo lo esperado 4 casos; y con Spikevax, 16 casos, esperando solo uno.

Asimismo, 256.455 mujeres recibieron Comirnaty y 36.352 Spikevax. En los 28 días post-vacunación, con Comirnaty se observaron 22 casos de miocarditis-pericarditis, siendo lo esperado 2 casos; y con Spikevax, 5 casos, siendo lo esperado que no aconteciese ninguno.

Sexo	Comirnaty			Spikevax		
	Número de personas (n)	Observado (IC 95%)	Esperado (IC 95%)	Número de personas (n)	Observado (IC 95%)	Esperado (IC 95%)
Hombre	253.135	26 casos (21-30)	4 casos (1-6)	38.088	16 casos (12-20)	1 caso (0-2)
Mujer	256.455	22 casos (17-26)	2 casos (0-4)	36.352	5 casos (2-8)	0 casos (0-1)

**Tabla 8.** Casos de miocarditis y pericarditis observados-esperados los 28 días siguientes a la vacunación con Comirnaty o Spikevax según el sexo.

Para estudiar el efecto del número de dosis ([Tabla 9](#)) se ha utilizado la tasa de incidencia global de miocarditis-pericarditis. En el estudio de la población danesa vacunada se notificó 21 casos de miocarditis-pericarditis en los 28 días tras la administración de la primera dosis de Comirnaty, siendo lo esperable 2 casos. Tras la segunda dosis, se notificaron 27 casos, siendo lo esperable 3 casos.

Con Spikevax, se observaron 3 casos de miocarditis-pericarditis tras administrar la primera dosis y 18 tras administrar la segunda, siendo lo esperado que no se produjese caso alguno.

Número de dosis	Comirnaty			Spikevax		
	Número de personas (n)	Observado (IC 95%)	Esperado (IC 95%)	Número de personas (n)	Observado (IC 95%)	Esperado (IC 95%)
1ª Dosis	249.656	21 casos (16-25)	2 casos (0-5)	38.034	3 casos (1-6)	0 casos (0-1)
2ª Dosis	259.934	27 casos (22-31)	3 casos (0-5)	36.406	18 casos (13-22)	0 casos (0-1)

**Tabla 9.** Casos de miocarditis y pericarditis observados-esperados los 28 días siguientes a la vacunación con Comirnaty o Spikevax según el número de dosis.

### 5.3.2 Análisis de la relación beneficio-riesgo en determinados escenarios

Para realizar el análisis de la relación beneficio-riesgo de ambas vacunas en determinados escenarios, se obtuvieron del Ministerio de Sanidad los datos de la infección por SARS-CoV-2 en España entre el 5 de enero y el 8 de febrero de 2021 [17]. Estos datos consisten en el número de casos positivos de COVID-19, de hospitalizaciones y de defunciones notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en 28 días por cada 100.000 personas.

Para calcular el número de casos positivos de COVID-19 en personas vacunadas, se ha tenido en cuenta que la vacuna Comirnaty tiene un 95% de eficacia [1] y la vacuna Spikevax, un 94% [3] contra la COVID-19. El número de casos de miocarditis-pericarditis, positivos COVID-19, hospitalizaciones y defunciones por 100.000 vacunados y no vacunados se muestran en la (Tabla 10).

Rango de edad	Vacuna	Número de casos de miocarditis y pericarditis	Número de casos positivos de COVID-19	Número de hospitalizaciones	Número de defunciones
12-39 años	No vacunados	<1	1.400	20	<1
	Comirnaty	11	70	1	<1
	Spikevax	39	84	1	<1
40-59 años	No vacunados	<1	1.500	78	3
	Comirnaty	6	75	4	<1
	Spikevax	7	90	5	<1
≥60 años	No vacunados	<1	1.450	365	107
	Comirnaty	8	72	18	5
	Spikevax	11	87	22	6

**Tabla 10.** Número de casos de miocarditis y pericarditis por cada 100.000 personas en 28 días (extraídos del [ANEXO IV](#)) y número de casos positivos de COVID-19, de hospitalizaciones y de defunciones por cada 100.000 personas en 28 días entre el 05/01/2021 y el 08/02/2021.

En 100.000 personas no vacunadas con edades entre 12 y 39 años seguidas 28 días, se espera que se produzcan menos de 1 caso de miocarditis-pericarditis, 1.400 casos de COVID-19, 20 hospitalizaciones y menos de una defunción. Teniendo en cuenta la eficacia de ambas vacunas, el número de casos positivos COVID-19 se reduciría de 1.400 a 70 con Comirnaty, y a 84 con Spikevax. El número de hospitalizaciones disminuiría a 1 y no se observarían defunciones. En vacunados con Comirnaty, se esperarían 11 casos de miocarditis-pericarditis y 39 con Spikevax.

En las personas de 40 a 59 años, se espera menos de 1 caso de miocarditis-pericarditis, 1.500 casos de COVID-19, 78 hospitalizaciones y 3 defunciones. El número de casos positivos COVID-19 se

reduciría de 1.500 a 75 en vacunados con Comirnaty, y a 90 con Spikevax. El número de hospitalizaciones disminuiría a 4 en vacunados con Comirnaty y a 5, con Spikevax; y no se observarían defunciones. Habría 6 casos de miocarditis-pericarditis en vacunados con Comirnaty; y 7 con Spikevax.

Finalmente, para los mayores de 60 años no vacunadas, lo esperado sería observar menos de 1 caso de miocarditis-pericarditis, 1.450 casos de COVID-19, 365 hospitalizaciones y 107 defunciones. El número de casos positivos COVID-19 se reduciría de 1450 a 72 en el caso de Comirnaty, y a 87 en el caso de Spikevax. El número de hospitalizaciones y defunciones disminuiría a 18 y 5 en vacunados con Comirnaty y a 22 y 6, con Spikevax. En vacunados con Comirnaty, el número de casos de miocarditis-pericarditis sería de 8; y con Spikevax de 11.

## 6. Discusión

En los ensayos clínicos de las vacunas, los eventos adversos que se han descrito han sido autolimitados y leves, por lo que el perfil de seguridad de las vacunas se consideró favorable y las vacunas fueron aprobadas por los organismos reguladores.

Mediante las notificaciones espontáneas de la farmacovigilancia, se han detectado una amplia variedad de eventos adversos, pero no en todos los casos ha sido posible establecer una relación causal con la vacunación. De los que sí se ha establecido una relación de causalidad, no en todos los casos ha podido estimarse la frecuencia del evento, lo que impide conocer su verdadero impacto y su efecto sobre la relación beneficio-riesgo de la vacuna.

Entre los eventos adversos con una frecuencia estimada, destaca la miocarditis y pericarditis, que puede aparecer hasta en 1 de cada 10.000 vacunados según ha establecido la EMA. En el presente

trabajo se ha analizado el impacto de este evento adverso en la CV, haciendo un análisis de casos observados y esperados y estableciendo la relación beneficio-riesgo de la vacuna. El problema ha surgido al encontrar que, si bien existen datos de la incidencia de miocarditis-pericarditis en población no vacunada, no hay disponibles estudios ni datos de los casos notificados tras la vacunación a nivel autonómico ni a nivel nacional. Esto limita el análisis, al tener que utilizar datos procedentes de un estudio danés. No existe información que nos permita establecer si la predisposición a desarrollar miocarditis-pericarditis tras la vacunación es la misma en la población danesa que en la española. De cualquier forma, los resultados que hemos obtenido tras la modelización son congruentes con el resto de estudios publicados en poblaciones distintas de la española. [[11](#) - [16](#)]

En nuestro análisis se aprecia que, para el número de personas estudiado, en un período de 28 días, en ambos sexos y en todos los grupos de edad, los casos observados de miocarditis-pericarditis tras la vacunación son superiores a los esperados, excepto en el grupo de personas entre 40 y 59 años vacunadas con Spikevax, donde no se hallan diferencias significativas entre el número de casos observados y esperados. Respecto a esta última observación, debe tenerse en consideración que es el grupo de vacunados con menor tamaño muestral, lo que reduce su potencia para identificar incrementos del riesgo de aparición de eventos.

Por último, al comparar el número de eventos según la dosis de cada vacuna, se observa un incremento de casos de miocarditis-pericarditis en las personas que recibieron las dos dosis, siendo este incremento mucho mayor con Spikevax, sin que hasta el momento exista una explicación en la literatura para esta observación, aunque se han realizado varios estudios donde se analizan estas diferencias. [[18](#), [19](#), [20](#)]



El análisis de cómo la identificación del evento miocarditis-pericarditis por los sistemas de farmacovigilancia modificarían la relación beneficio-riesgo de las vacunas en la población de la CV, a pesar de las limitaciones descritas, nos muestra que, si bien en todos los escenarios recreados el número de casos positivos de COVID-19 y de hospitalizaciones es mayor en población no vacunada, es en los grupos de edad de 40 a 59 años y los mayores de 60 años no vacunados en los que el número de hospitalizaciones es claramente superior al incremento del número de casos de miocarditis-pericarditis tras la vacunación, siendo los escenarios más favorables para la vacunación.

Por el contrario, en el grupo de edad de 12 a 39 años sin vacunar se producirían 20 hospitalizaciones por cada 100.000 personas en 28 días que, en vacunados, se verían reducidas a 1 hospitalización, mientras se producirían entre 11 y 39 casos de miocarditis-pericarditis en los vacunados con Comirnaty y Spikevax, respectivamente. En este escenario, el balance beneficio-riesgo de la vacunación podría no ser favorable.

El sistema de farmacovigilancia europeo (EudraVigilance) es el que ha recibido más notificaciones de eventos tras la vacunación, en comparación a los sistemas del Reino Unido y VAERS de Estados Unidos [\[21\]](#). Sin embargo, no hemos podido encontrar información en estos sistemas ni en la literatura que nos permita estimar la incidencia de casos de miocarditis-pericarditis notificados tras la vacunación en la CV.

Teniendo en cuenta que, según el último informe publicado por la Generalitat Valenciana [\[22\]](#), en la CV hay 3.017.060 y 677.053 personas con la pauta de vacunación completa de Comirnaty y Spikevax, respectivamente, y que la frecuencia de aparición de miocarditis-pericarditis para ambas vacunas según la EMA es de 1 evento por cada 10.000 vacunados, podrían haberse producido hasta 369 casos de miocarditis-pericarditis.

A nivel nacional, en la base de datos de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) [23] aparecen como notificados 487 casos de miocarditis-pericarditis que, teniendo en cuenta que hay un total de 32.089.001 personas vacunadas en España con la pauta completa de Comirnaty y Spikevax [24], lo esperable sería que se hubieran detectado hasta 3.207 casos de miocarditis-pericarditis. Esta estimación pone de manifiesto una infranotificación del evento adverso miocarditis-pericarditis en nuestro país, pues sólo se habrían notificado un 15% o 1 de cada 6-7 casos, a pesar de las alertas generadas y de la sensibilización social en torno a las vacunas contra la COVID-19 y resalta la necesidad de realizar estudios dirigidos a analizar estos datos con mayor precisión.

## 7. Conclusiones

El presente estudio nos permite concluir que,

- a) los sistemas de Farmacovigilancia han detectado numerosos eventos adversos de baja frecuencia, pero potencialmente graves en la población vacunada frente a la COVID-19 con vacunas basadas en la tecnología de ARN mensajero, que no se habían identificado en los ensayos clínicos realizados antes de su comercialización
- b) algunos de estos eventos adversos, como es el caso de la miocarditis-pericarditis, pueden modificar la relación beneficio-riesgo de la vacuna en determinados grupos de población
- c) la falta de datos sobre los eventos adversos, consecuencia de la infranotificación que se produce en nuestro medio, limita la posibilidad de evaluar adecuadamente en el tiempo la relación beneficio-riesgo de los medicamentos, lo que dificulta la toma de decisiones científicamente fundamentadas sobre el uso del medicamento.

## 8. Bibliografía

- 1- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Roychoudhury S, Koury K, Li P, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10.
- 2- European Medicines Agency (EMA). Comirnaty: EPAR – Public assessment report. [Internet] 2021 [Fecha de consulta: abril 2023]. 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)
- 3- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Roupheal N, Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
- 4- European Medicines Agency (EMA). Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna): EPAR – Public assessment report. [Internet] 2021 [Fecha de consulta: abril 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 5- Piché-Renaud PP, Morris SK, Top KA. A narrative review of vaccine pharmacovigilance during mass vaccination campaigns: Focus on myocarditis and pericarditis after COVID-19 mRNA vaccination. *Br J Clin Pharmacol.* 2023 Mar;89(3):967-981. doi: 10.1111/bcp.15625.

- 6- European Medicines Agency (EMA). Safety updates of Comirnaty (28/01/2021 – 08/12/2022). [Internet] [Fecha de consulta: abril 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#safety-updates-section>
- 7- European Medicines Agency (EMA). Safety updates of Spikevax (05/02/2021 – 08/12/2022). [Internet] [Fecha de consulta: abril 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax#safety-updates-section>
- 8- Tejtel SK, Munoz FM, Al-Ammouri I, Savorgnan F, Guggilla RK, Khuri-Bulos N, Phillips L, Engler RJM. Myocarditis and pericarditis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2022 Mar 1;40(10):1499-1511. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.074.
- 9- Willame C, Dodd C, Gini R, Duran-Salinas C, Ehrenstein V, Thomsen RM, Kahlert J, Bartolini C, Paoletti O, Droz C, Moore N, Haug U, Schink T, Diez-Domingo J, Villalobos F, Perez-Gutthann S, Arana A, Giaquinto C, Barbieri F, Huerta C, Iglesias AM, Vergara C, Martin Perez M, García Poza P, de Buros A, Martinez-Gonzalez M, Bryant V, Trifiro G, Souverein P, Gardarsdottir H, Siiskonen SJ, Mahy P, Weibel D, Klungel O, Sturkenboom MCJM. Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccine. [Internet] 2021 [Fecha de consulta: abril 2023]. Disponible en: <https://vac4eu.org/covid-19-tool/>
- 10- Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, Thiesson EM, Madsen M, Thomsen RW, Sørensen HT, Andersen M, Wohlfahrt J, Gislason G, Torp-Pedersen C, Køber L, Hviid A. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ*. 2021 Dec 16;375:e068665. doi: 10.1136/bmj-2021-068665.

- 11- Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, Härkänen T, Selmer RM, Pihlström N, Hansen JV, Nohynek H, Gunnes N, Sundström A, Wohlfahrt J, Nieminen TA, Grünewald M, Gulseth HL, Hviid A, Ljung R. SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol.* 2022 Jun 1;7(6):600-612. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0583.
- 12- Vu SL, Bertrand M, Jabagi MJ, Botton J, Drouin J, Baricault B, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M. Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messenger et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2022 Nov;70:S262. French. doi: 10.1016/j.respe.2022.09.067.
- 13- Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane I, Netzer D, Reis BY, Balicer RD. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med.* 2021 Sep 16;385(12):1078-1090. doi: 10.1056/NEJMoa2110475.
- 14- Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, Watkinson P, Khunti K, Harnden A, Coupland CAC, Channon KM, Mills NL, Sheikh A, Hippisley-Cox J. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022 Feb;28(2):410-422. doi: 10.1038/s41591-021-01630-0.
- 15- Massari M, Spila Alegiani S, Morciano C, Spuri M, Marchione P, Felicetti P, Belleudi V, Poggi FR, Lazzeretti M, Ercolanoni M, Clagnan E, Bovo E, Trifirò G, Moretti U, Monaco G, Leoni O, Da Cas R, Petronzelli F, Tartaglia L, Mores N, Zanoni G, Rossi P, Samez S, Zappetti C, Marra AR, Menniti Ippolito F; TheShinISS-Vax|COVID Surveillance Group. Postmarketing active surveillance of myocarditis and pericarditis following vaccination with COVID-19 mRNA vaccines in persons aged 12 to 39 years in Italy: A multi-database, self-controlled case series study. *PLoS Med.* 2022 Jul 28;19(7):e1004056. doi: 10.1371/journal.pmed.1004056.

- 16- Bots SH, Riera-Arnau J, Belitser SV, Messina D, Aragón M, Alsina E, Douglas IJ, Durán CE, García-Poza P, Gini R, Herings RMC, Huerta C, Sisay MM, Martín-Pérez M, Martin I, Overbeek JA, Paoletti O, Pallejà-Millán M, Schultze A, Souverein P, Swart KMA, Villalobos F, Klungel OH, Sturkenboom MCJM. Myocarditis and pericarditis associated with SARS-CoV-2 vaccines: A population-based descriptive cohort and a nested self-controlled risk interval study using electronic health care data from four European countries. *Front Pharmacol.* 2022 Nov 24;13:1038043. doi: 10.3389/fphar.2022.1038043.
- 17- Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). Informe nº 111. Situación de COVID-19 en España a 29 de diciembre de 2021. [Internet] [Fecha de consulta: abril 2023]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202021/Informe%20nº%20111%20Situación%20de%20COVID-19%20en%20España%20a%2029%20de%20diciembre%20de%202021.pdf>
- 18- Naveed Z, Li J, Wilton J, Spencer M, Naus M, Velásquez García HA, Kwong JC, Rose C, Otterstatter M, Janjua NZ; Canadian Immunization Research Network (CIRN) Provincial Collaborative Network (PCN) Investigators. Comparative Risk of Myocarditis/Pericarditis Following Second Doses of BNT162b2 and mRNA-1273 Coronavirus Vaccines. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Nov 15;80(20):1900-1908. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.799.
- 19- Buchan SA, Seo CY, Johnson C, Alley S, Kwong JC, Nasreen S, Calzavara A, Lu D, Harris TM, Yu K, Wilson SE. Epidemiology of Myocarditis and Pericarditis Following mRNA Vaccination by Vaccine Product, Schedule, and Interdose Interval Among Adolescents and Adults in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open.* 2022 Jun 1;5(6):e2218505. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.18505.

- 20- Abraham N, Spruin S, Rossi T, Fireman B, Zafack J, Blaser C, Shaw A, Hutchings K, Ogunnaike-Cooke S. Myocarditis and/or pericarditis risk after mRNA COVID-19 vaccination: A Canadian head to head comparison of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines. *Vaccine*. 2022 Jul 30;40(32):4663-4671. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.05.048.
- 21- Lane S, Yeomans A, Shakir S. Reports of myocarditis and pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination: a systematic review of spontaneously reported data from the UK, Europe and the USA and of the scientific literature. *BMJ Open*. 2022 May 25;12(5):e059223. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059223. Erratum in: *BMJ Open*. 2022 Jul 5;12(7):e059223corr1.
- 22- Generalitat Valenciana. Información vacunal. [Internet] 2022 [Fecha de consulta: abril 2023]. Disponible en: <https://coronavirus.san.gva.es/es/web/vacunacion/informacion-vacunal>
- 23- Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA). Informe sobre sospechas de reacciones adversas notificadas a medicamentos de uso humano o acontecimientos adversos ocurridos después de la vacunación. Información incluida en FEDRA hasta el 31 de marzo de 2023. [Internet] [Fecha de consulta: abril 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/informacion>
- 24- Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Gestión integral de la vacunación COVID-19. Informe ejecutivo vacunación COVID-19. Periodo de los datos: 27/12/2020 – 22/02/2023. [Internet] [Fecha de consulta: abril 2023]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe\\_GIV\\_comunicacion\\_20230224.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20230224.pdf)

## ANEXO I

Tasas de incidencia de miocarditis y pericarditis en población de la Comunidad Valenciana no vacunada procedentes de la base de datos FISABIO entre los años 2017-2020.

<b>Tasa de incidencia de miocarditis y pericarditis en personas no vacunadas de la Comunidad Valenciana por cada 100.000 personas-año en función del sexo y la categoría de edad.</b>		
<b>Categoría de edad</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>
0-19 años	1,51	4,96
20-29 años	4,49	16,63
30-39 años	3,11	12,4
40-49 años	3,9	12,6
50-59 años	7,33	15,72
60-69 años	10,61	22,64
70-79 años	16,37	25,57
>80 años	17,53	36,49

<b>Tasa de incidencia de miocarditis y pericarditis en personas no vacunadas de la Comunidad Valenciana por cada 100.000 personas-año según la edad.</b>	
<b>Categoría de edad</b>	
0-39 años	7,23
40-59 años	9,935
≥60 años	20,54



<b>Tasa de incidencia de miocarditis y pericarditis en personas no vacunadas de la Comunidad Valenciana por cada 100.000 personas-año según la edad.</b>	
0-19 años	3,29
20-29 años	10,61
30-39 años	7,79
40-49 años	8,38
50-59 años	11,49
60-69 años	16,30
70-79 años	20,57
>80 años	24,76



<b>Tasa de incidencia de miocarditis y pericarditis en personas no vacunadas de la Comunidad Valenciana por cada 100.000 personas-año según el sexo.</b>	
Hombre	18,37
Mujer	8,1

<b>Tasa de incidencia de miocarditis y pericarditis en personas no vacunadas de la Comunidad Valenciana por cada 100.000 personas-año.</b>
13,2

## ANEXO II

Eventos de miocarditis-pericarditis observados en el estudio danés, en los primeros 28 días tras la vacunación, por grupo de edad, sexo y dosis de la vacuna.

Grupo de edad	Vacuna	Número de personas (n)	Número de eventos de miocarditis-pericarditis
12-39 años	Comirnaty	149.192	17
	Spikevax	40.875	16
40-59 años	Comirnaty	172.888	10
	Spikevax	13.347	1
≥60 años	Comirnaty	187.510	21
	Spikevax	20.219	4
Sexo	Vacuna	Número de personas (n)	Número de eventos de miocarditis-pericarditis
Hombre	Comirnaty	253.135	26
	Spikevax	30.088	16
Mujer	Comirnaty	256.455	22
	Spikevax	36.352	5
Número de dosis	Vacuna	Número de personas (n)	Número de eventos de miocarditis-pericarditis
1ª dosis	Comirnaty	249.656	21
	Spikevax	38.034	3
2ª dosis	No vacunados	259.934	27
	Spikevax	36.406	18

# ANEXO III

Modelización casos observados-esperados con la vacuna Comirnaty para el rango de edad de 12 a 39 años.

Fuente:

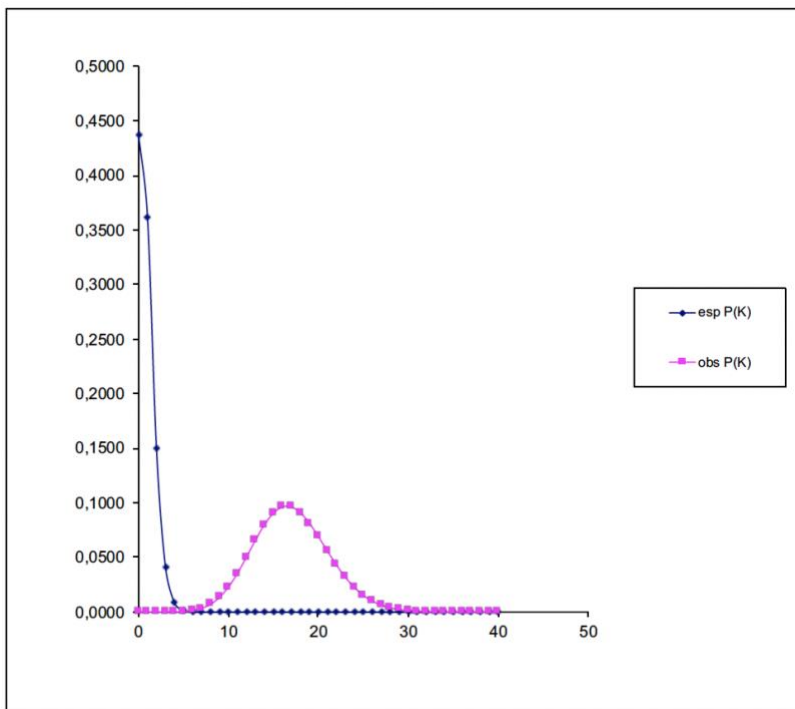
N tot obs	149192
N tot esp	100000
D obs	28
D esp	365
N ev obs	17
N ev esp	7,23
P obs	0,000114
P esp	0,000072

M esp	1
M obs	17

K esp	IC95% min	IC95% max
K obs	0	2
	12	21

Obs-Esp	16	
IC95%	12	19

K	esp P(K)	obs P(K)
0	0,4372	0,0000
1	0,3617	0,0000
2	0,1497	0,0000
3	0,0413	0,0000
4	0,0085	0,0001
5	0,0014	0,0005
6	0,0002	0,0014
7	0,0000	0,0034
8	0,0000	0,0072
9	0,0000	0,0135
10	0,0000	0,0230
11	0,0000	0,0355
12	0,0000	0,0504
13	0,0000	0,0658
14	0,0000	0,0800
15	0,0000	0,0906
16	0,0000	0,0963
17	0,0000	0,0963
18	0,0000	0,0909
19	0,0000	0,0814
20	0,0000	0,0692
21	0,0000	0,0560
22	0,0000	0,0433
23	0,0000	0,0320
24	0,0000	0,0226
25	0,0000	0,0154
26	0,0000	0,0101
27	0,0000	0,0063
28	0,0000	0,0038
29	0,0000	0,0023
30	0,0000	0,0013
31	0,0000	0,0007
32	0,0000	0,0004
33	0,0000	0,0002
34	0,0000	0,0001
35	0,0000	0,0000
36	0,0000	0,0000
37	0,0000	0,0000
38	0,0000	0,0000
39	0,0000	0,0000
40	0,0000	0,0000



## ANEXO IV

Casos de miocarditis y pericarditis observados-esperados por cada 100.000 personas en los 28 días siguientes a la vacunación con Comirnaty o Spikevax, por grupos de edad.

El número de casos observados ha sido extraído del estudio danés y el número de casos esperados de las tasas de incidencia de la base de datos FISABIO.

Grupos de edad	Comirnaty			Spikevax		
	Número de personas (n)	Observado	Esperado	Número de personas (n)	Observado	Esperado
12-39 años	100.000	11 casos	<1 caso	100.000	39 casos	0 casos
40-59 años	100.000	6 casos	<1 caso	100.000	7 casos	0 casos
≥60 años	100.000	8 casos	1 caso	100.000	11 casos	0 casos