

I Consenso nacional sobre estrategias en prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares a través de la aplicación de la vacuna antigripal

Enrique Gurfinkel (Coordinador), Sebastián Ameriso, Jorge Belardi, Julio Bono, Xavier Bosch, Horacio Capelli, Daniel Ceraso, Roberto Debbag, Ricardo Durlach, Luis Falcó, Edmundo Ariel Falú, Francisco Klein, Branco Mautner, Juan Muntaner, Jorge Neira, Simón Salzberg, José Santopinto, Martín Seoane y Jorge Vilariño

Declarado de Interés Científico por el Honorable Senado de la Nación Argentina (sesión de 18 de marzo de 2004).

Durante el mes de marzo de 2004, un panel de expertos y diversas autoridades nacionales de la salud pública, reunidos en la Patagonia argentina, generaron este primer documento sobre la utilización de la vacunación antigripal como parte de la estrategia médica en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Este grupo analizó el cuerpo de evidencia actual sobre el tema, así como las recomendaciones internacionales, tanto de la Asociación Panamericana de la Salud como de la Organización Mundial de la Salud, para la indicación de esta estrategia farmacológica.

Este testimonio refleja la posición actual de todas estas partes, así como una interesante sugerencia a la comunidad médica en referencia a la actitud que se debe seguir en un futuro próximo.

Palabras clave: *Prevención primaria. Prevención secundaria. Vacunación antigripal. Epidemiología.*

I National Consensus on Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Anti-Flu Vaccination

In March 2004, in the Patagonia, Argentina, a group of experts including national authorities, analysed the body of evidence related to anti-flu vaccination in the framework of primary and secondary prevention in ischemic heart disease.

The rationale for using this pharmacological strategy, including the recommendation and suggestions given by the Pan-American Health Organization and the World Heart Organization, were deeply discussed during the meeting.

The testimony is written in the present manuscript, including a critical suggestion to the medical community for the up-coming future.

Key words: *Primary prevention. Secondary prevention. Anti-flu vaccination. Epidemiology.*

Los ciclos infecciosos anuales ocurridos por causa del virus de la influenza, así como en los accidentes cardiovasculares, han motivado la reunión de un grupo de expertos de diferentes áreas de la medicina, tales como infectólogos, pediatras, cardiólogos, neurólogos e intensivistas. El propósito de la reunión fue generar una amplia discusión sobre una eventual asociación entre ambos fenómenos. Conocer el estado actual de las políticas de prevención asumidas por las autoridades nacionales, entender sobre qué cifras se planifican estas estrategias, el grado de evidencias que soporta tal

asociación y, en conclusión, generar un documento que refleje la posición de este grupo de trabajo ante un fenómeno que afecta al 10% de la población mundial.

INTRODUCCIÓN

La infección por influenza es un enfermedad extremadamente común que afecta a personas de todas las edades y en todo el mundo. La enfermedad conlleva un exceso de ingresos hospitalarios, estimados en 114.000 casos anuales en Estados Unidos con 36.000 muertes atribuidas a ella. Sus complicaciones son más frecuentes en individuos con condiciones médicas mórbidas asociadas¹.

La vacunación antigripal es un método llamativamente efectivo y económico para atenuar la morbilidad y mortalidad anual de esta entidad.

Correspondencia: Dr. E. Gurfinkel.
Jefe de la Unidad Coronaria. Fundación Favaloro.
Avda. Belgrano, 1746. 1093 Capital Federal. Argentina.
Correo electrónico: epgurfinkel@ffavaloro.org

En este sentido, el Centro de Control y Prevención Internacional sobre Inmunización contra la Influenza (CDC) recomienda no sólo su aplicación anual en personas mayores de 65 años, adultos y niños con afecciones pulmonares y cardiovasculares en particular², sino también en individuos de 50 o más años, debido a la elevada prevalencia de afecciones concomitantes a partir de ese momento de la vida, que los hacen susceptibles a la infección por el virus de la influenza.

En un reciente informe, en Estados Unidos, la mitad de los individuos con enfermedad cardiovascular de 50-64 años recibe vacunación frente al virus de la influenza, y cerca del 38% es vacunado a la edad de 18-49 años.

La importancia de esta estrategia médica se ha reflejado también en los próximos objetivos del plan estadounidense, denominado Healthy People 2010³. Uno de estos objetivos es alcanzar la vacunación particularmente de los adultos, con un mínimo de cobertura del 60% en los de 18-64 años y del 90% en los mayores de 65 años.

Sin embargo, se desconoce si la vacunación antigripal está cubriendo adecuadamente a la población con antecedentes cardiovasculares.

ASPECTOS REFERENTES A LA ENFERMEDAD VASCULAR

Estos individuos están sin duda expuestos a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad atribuido al virus de la influenza que a otras condiciones mórbidas de la población potencialmente susceptible.

El presente documento tiene como objeto principal analizar el eventual impacto de esta estrategia terapéutica en el marco de las afecciones cardiovasculares.

Las de origen aterosclerótico han sido y son aún consideradas como provenientes de un mecanismo inflamatorio de origen desconocido.

El proceso aterosclerótico se desarrolla de manera inevitable en todos los seres humanos. Este fenómeno parece iniciarse antes del nacimiento, contrariamente a lo hasta ahora conocido⁴. Sin embargo, cuando se acelera por razones aún no suficientemente claras, la aterosclerosis puede volverse gravemente sintomática (angina, infarto de miocardio, muerte súbita, accidentes isquémicos cerebrales transitorios, infartos cerebrales o hemorragias cerebrales) y convertirse, sobre todo en los países desarrollados, en la causa del 50% de las muertes totales, un porcentaje que pronto alcanzarán los países en vías de desarrollo⁵. De manera paradójica, la abrumadora información epidemiológica a favor del vínculo entre los denominados factores de riesgo coronarios y la aterosclerosis que, durante años, fue aceptada casi unánimemente, ha obligado a la comunidad científica a reconocer que ninguno de estos factores es identificable en un porcentaje importante de los pacientes que padecen un infarto de miocardio⁶. Esto

hace presumir que otros factores pueden tener un papel adicional en su desarrollo o incluso en sus complicaciones, como la carga infecciosa que portan los seres humanos.

En ese sentido, el registro Global Registry Acute Coronary Events (GRACE)⁷, el mayor en su tipo sobre síndromes coronarios agudos, demuestra en más de 30.000 individuos distribuidos en 14 países (incluida América Latina), con cerca de 140 centros de información, que la prevalencia aterosclerótica sintomática en poblaciones jóvenes (menores de 65 años) es cercana al 25%, y que se eleva al 33% en los mayores de esa edad. Además, se ha producido un desplazamiento significativo de la media de edad de los enfermos hacia estratos más jóvenes de los conocidos hasta el momento.

Asimismo, el registro también subraya la significativa ausencia de implementación de tratamientos adecuados del infarto agudo de miocardio en todo el mundo, incluso en los países desarrollados. Como ejemplo, cerca del 40% de la población mundial no recibe ningún tipo de tratamiento para su enfermedad, y tampoco estrategias de prevención secundarias ampliamente recomendadas en las guías internacionales⁸. Cabe destacar que el registro GRACE no solamente analiza centros con una elevada actividad científica, académica y asistencial, sino que también permite la recolección de información desde hospitales que no participan habitualmente en ensayos clínicos multicéntricos (o alcanzan la complejidad para realizar estudios de gran escala y sofisticación), lo que brinda un adecuado panorama epidemiológico de la situación actual.

Por tanto, si la incidencia anual de infección por el virus de la influenza proyectada ahora al mundo entero es cercana a 600 millones de habitantes (10% de la población mundial) y un importante número de estos casos se produce en individuos con aterosclerosis (fenómeno que se desarrolla en toda la humanidad y que indudablemente es la primera causa de morbilidad y mortalidad universal), la necesidad de explorar eventuales asociaciones entre ambas entidades surge de forma espontánea.

EL FENÓMENO «INFLUENZA». TASAS Y ESTIMACIONES SOBRE SU PREVENCIÓN

El informe de la Asamblea Mundial de la Salud (resolución 22.47 de 28 de mayo de 2003) expresa el peligro de que no documentar adecuadamente el impacto que el virus de la influenza puede generar en los países desarrollados y también en los que se encuentran en vías de desarrollo. Esta resolución se basa en la mortalidad de 1.000.000 de habitantes al año debidas a las epidemias por influenza.

Al analizar la situación nacional en el Boletín Epidemiológico Nacional Argentino provisto por el Ministerio de Salud Pública 2002 se comprobó una mor-

talidad atribuida a neumonía por influenza ocurrida en la semana 28 de 5.000 casos.

Los indicadores demográficos de incidencia anual de infección por el virus de la influenza en Argentina rondan los 161,4 casos por 100.000 habitantes para la población mayor de 65 años.

Las cifras pueden variar significativamente. La inexactitud puede verse reflejada en la epidemia ocurrida en el hemisferio norte en el invierno de 2003, donde debieron proveerse, de forma urgente, 80.000.000 de dosis de vacuna antigripal ante la suposición original de una infección por virus de la influenza del tipo A; finalmente resultó que las tres cuartas partes de los afectados habían sido infectados por la cepa Fujian/411/2002-like. Esta contingencia puede ser prácticamente imposible de predecir, dadas las características antigénicas cambiantes de los virus, así como sus posibilidades de mutación en animales.

En la actualidad, en Argentina se proveen vacunas para cubrir al 9% de la población total, de las que el mercado público recibe 1,6 millones de dosis y el privado 1,4 millones. Estos números son consecuencia directa del presupuesto destinado a este fin, mientras que en el ámbito privado, las estimaciones proceden exclusivamente del análisis de la demanda estimada por la industria farmacéutica. En Europa, la cobertura alcanza al 20% de promedio, y en Estados Unidos y Canadá, al 30%.

Estos datos presumen una subestimación del número necesario de vacunas que se deberían aplicar en las poblaciones de riesgo. En apoyo a este planteamiento, el CDC estima que el 32% de los pacientes se encuentra, al menos, en un grupo de riesgo, tal como diabetes, antecedentes cardíacos crónicos, insuficiencia renal y enfermedad broncopulmonar. Esto daría una estimación de ausencia de prevención adecuada en 1.700.000 argentinos, sin contar a los niños con malformaciones cardíacas, al personal sanitario y a los trabajadores comunitarios.

TASAS DE MORTALIDAD VASCULAR

Las informaciones brindadas por los organismos internacionales y nacionales hacen referencia en algunos casos a accidentes cardiovasculares (entendidos como la suma de causas cardíacas y cerebrovasculares), y en algunas circunstancias a ambas en conjunto. Además, en algunos casos se dan los datos absolutos o «crudos», mientras que en otros se proporcionan ajustados por la edad de la población de referencia.

Los indicadores demográficos de la República Argentina correspondientes al año 2001 y obtenidos de la Organización Panamericana de la Salud (www.paho.org) subrayaron unas tasas de defunciones cardíacas y cerebrovasculares por cada 100.000 habitantes de 308 y de 90 casos, respectivamente.

Los indicadores demográficos de la República Argentina correspondientes al año 2003 y obtenidos del informe «Argentina 2003: Indicadores Básicos», brindados por el Ministerio de Salud Pública de la Nación, difieren de los anteriores. En este último informe, la mortalidad cardiovascular es de 250 por 100.000 habitantes, con diferencias regionales de acuerdo con las características de la población; por ejemplo, 425 en la Ciudad de Buenos Aires y 52 en Tierra del Fuego. Las aparentes discrepancias de estas cifras podrían radicar en la manera de proveer y generar los datos.

En el caso de la información provista por organismos españoles, la información surge tanto de registros como de actas de defunción para la elaboración de la estimación a la que se hace referencia, e indica cifras globales de mortalidad inferiores a las sudamericanas: 216 por 100.000 habitantes en los varones y 146 por 100.00 habitantes en las mujeres. Cabe destacar que la incidencia de mortalidad por cardiopatía isquémica en las mujeres es la mitad que en los varones y, en ellas, la primera causa de mortalidad es el accidente cerebrovascular.

En el caso particular de España, sus informes oficiales indican una mortalidad en los varones de 114 casos por 100.000 habitantes en el año 2000, que ajustada por edad se desplaza a los 97 casos; entre las mujeres es de 82 casos, y ajustada por edad, de 42. En el universo cerebral y para igual período, fallecieron 107 mujeres frente a 77 varones, y tras ajustar la edad de la población, 52 y 64, respectivamente⁹.

En relación con la República Argentina, la Organización Mundial de la Salud comunicó los datos de 1996 de la siguiente manera: 313 muertes cardiovasculares totales en los varones y 177 en las mujeres, repartidas en 71 y 28 de origen isquémico, 52 y 20 por infarto de miocardio y 64 y 42 de origen cerebral, respectivamente¹⁰.

La información difiere si es provista por la American Heart Association. Los números en Argentina varían de la siguiente forma: la mortalidad comunicada por cardiopatía isquémica es de 140 en los varones frente a 39 en las mujeres, y por accidentes cerebrovasculares, 116 en varones y cerca de 63 en las mujeres¹¹. La mortalidad cardiovascular total ajustada por la edad según esta fuente fue de 531 casos por 100.000 habitantes en los varones, frente a 227 en las mujeres. Las discrepancias sobre la información disponible, la forma de recolección de los datos y la necesidad de uniformarlos con el propósito de garantizar adecuadas estrategias de prevención primaria y secundaria promovieron la necesidad de impulsar un registro de esta naturaleza como una política de estado para la Nación Argentina.

INFLUENZA Y ATROSCLEROSIS

Algunos estudios han explorado esta eventual relación. Se han realizado análisis en animales de experi-

mentación^{12,13}, se han determinado las alteraciones bioquímicas y protrombóticas eventualmente inducidas por la infección¹⁴, y se han llevado a cabo estudios epidemiológicos en los que se han asociado ambas entidades¹⁵⁻¹⁷, así como ensayos de intervención aplicados en enfermos con un accidente cardiovascular, tanto en la fase aguda como crónica¹⁸⁻²⁰.

Estos datos, asociados a la subutilización de la aplicación de la vacunación antigripal en la población, presuponen un eventual papel del virus de la influenza como mecanismo implicado en el desarrollo de accidentes cardiovasculares²¹. Como ejemplo, la vacunación antigripal puede atenuar la incidencia de muerte súbita en la población²² y la rehospitalización de los enfermos²³.

Estos datos ejercen una presión nada despreciable sobre la comunidad científica. Cerca de 50 millones de personas en Estados Unidos padecen de hipertensión arterial y otros tipos de enfermedad vascular, especialmente los mayores de 65 años, y cerca de 12 millones presentan alguna forma de enfermedad arterial coronaria²⁴.

Además, se espera un incremento de la edad de la población mundial para los próximos años con el consiguiente incremento de enfermedades crónicas, de las cuales la cardiovascular es la dominante en las defunciones en todo el mundo previstas para 2020²⁵.

La primera comunicación de este fenómeno fue, indirectamente, en un modelo animal. En 1978, Fabricant et al¹³ infectaron gallinas con virus herpes, las cuales desarrollaron rápidamente lesiones ateroscleróticas similares a las humanas. Inmediatamente, Minick et al²⁶ comprobaron que si las inmunizaban con una carga viral atenuada se prevenía el desarrollo de aterosclerosis.

Recientemente, Naghavi et al²⁷ han publicado un primer análisis en animales en el que el virus de la influenza inyectado indujo directamente lesiones trombóticas en el endotelio vascular, lo que sugiere una relación causal.

En ese sentido, la probabilidad de un mecanismo inmunológico capaz de asociar la infección con la aterosclerosis hace razonable esta asociación.

Dado que la inmunidad innata cuenta como célula efectora clásica con el macrófago, y la inmunidad adquirida con los linfocitos T y B, es comprensible que el sistema inmunológico se asocie con el de la inflamación. De esta manera, y curiosamente, este mismo subsector celular participa en ambos escenarios. La posibilidad de que esto ocurra, al menos en el campo de la experimentación, mediante la aplicación de los componentes habitualmente mencionados durante el desarrollo de la aterosclerosis, es muy atractiva.

Los linfocitos B se activan de manera habitual ante antígenos específicos, pero raramente en forma espontánea. Esta activación hace evidente una rápida respuesta humoral que sigue, por ejemplo, a una vacunación, sea ésta específica o no, lo que refleja una

migración inmediata de subpoblaciones de estas células capaces de responder al estímulo inducido²⁸.

Probablemente, el escenario mejor conocido en el que el sistema inmunológico es activado es el marco de una «mimetización» molecular. Este fenómeno requiere, como ejemplo, una secuencia peptídica presente en una estructura infecciosa homóloga a otra secuencia peptídica que resida en el propio ser humano.

Esta circunstancia facilita una respuesta inmunológica inmediata que tiene como objetivo neutralizar el antígeno patógeno que ha ingresado en el organismo. Sin embargo, las células inmunológicas no lo diferenciarán de las estructuras tisulares que contienen moléculas similares y, por ende, son afectadas de forma similar, con lo que se establece una «enfermedad autoinmune»²⁹.

Si esta situación de mimetización entre estructuras propias y ajenas al ser humano implica la participación de linfocitos T, el antígeno debería «copiar» la forma del epítipo de la estructura humana para que el linfocito reaccione con una doble agresión, tanto hacia el antígeno foráneo como al propio³⁰.

Otro de los mecanismos que puede inducir ciertamente un estado de autoinmunidad es el contacto con microorganismos. Una vía apropiada de instigación de ésta es una estimulación antigénica no específica. Ante esta circunstancia, la infección microbiana facilita la liberación de autoantígenos «secuestrados» previamente por el organismo, lo que induce una reacción linfocitaria, o utiliza un camino alternativo, como la estimulación de la inmunidad innata, que concluye con la estimulación de las células presentadoras de antígenos, en este caso de autoantígenos mimetizados con los patógenos circunstanciales.

Buenos ejemplos de estas células presentadoras de antígenos que intermedian entre los patógenos y las poblaciones linfocitarias son los macrófagos y las células dendríticas³¹. Estas evidencias vuelven a apoyar la hipótesis de que el sistema inmunológico puede ser controlado al interferir con estos antígenos a los que se hace referencia.

Los linfocitos B se activan de manera habitual ante antígenos específicos pero raramente de forma espontánea. Esta activación hace evidente la rápida respuesta humoral que sigue a una vacunación, sea específica o no, y refleja una migración inmediata de subpoblaciones de estas células capaces de responder al estímulo inducido. En el caso de los anticuerpos frente al virus de la influenza, éstos pueden ser hallados en la sangre periférica una semana después de la vacunación antigripal³².

Diferentes estudios epidemiológicos han señalado un incremento en el número de sujetos que desarrollan infarto de miocardio y muerte por causa cardiovascular durante los inviernos y las epidemias de gripe por virus de la influenza^{33,34}.

Más recientemente, Naghavi et al¹⁵ encontraron esta asociación en un estudio observacional realizado en

pacientes coronarios seguidos en la Universidad de Texas durante el período invernal de octubre de 1997 a marzo de 1998. Estos investigadores encontraron que en los enfermos que fueron vacunados contra la gripe se redujo significativamente el riesgo de padecer un nuevo evento adverso en relación con el de los que no recibieron la vacuna. De forma similar, Lavalleye et al¹⁷ hallaron que los pacientes vacunados durante la campaña epidemiológica con este fin redujeron las tasas de accidentes cerebrovasculares en el invierno de 1999 y 2000 en París, Francia.

En 2002 se publicaron los resultados iniciales del estudio multicéntrico realizado en Argentina «Flu Vaccination in Acute Coronary Syndromes (FLU-VACS)»¹⁹ obtenidos a los 6 meses de seguimiento de la aplicación única de una dosis de vacuna antigripal, con la cepa recomendada por la Organización Mundial de la Salud para el invierno transcurrido en el hemisferio sur de 2001. En el ensayo quedó demostrada una reducción significativa de la incidencia del objetivo combinado final tripe (muerte, reinfarto no fatal y angina recurrente que requiere rehospitalización) en los pacientes que recibieron la vacunación antigripal, comparados con los del grupo control.

La incidencia de muerte de origen cardíaco en el grupo asignado a la vacunación durante el año de seguimiento fue significativamente menor que la del grupo control: 6 frente a 17% respectivamente, ($p = 0,002$, riesgo relativo [RR] = 0,34; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,17-0,71). A los 12 meses de la inclusión se necesitaron menos procedimientos de revascularización en el grupo asignado a recibir la vacuna (5%) con respecto a los que no la recibieron (9%)²⁰.

Cuando se invitó a los participantes a cruzar su asignación durante el invierno de 2002, es decir, sugerir la vacunación antigripal a los que no fueron asignados al grupo activo en el invierno de 2001 y abstenerse de hacerlo en el 2002, aun bajo condiciones clínicas diferentes a las originales (curso del infarto en el primer caso y durante la fase quiescente en el segundo), la tasa de reducción de eventos adversos se movió a favor del grupo nuevamente vacunado²¹.

Más aún, en el mayor estudio observacional llevado a cabo en Estados Unidos sobre este universo¹⁷ se demostró que entre 280.000 ciudadanos mayores de 65 años se redujo la mortalidad de los vacunados frente a la de los no vacunados, con una reducción relativa del 48% (RR = 0,52; IC del 95%, 0,47-0,57).

Por ello, el Consenso tiene una opinión unánime de:

1. Que hay fuertes evidencias experimentales respecto a la asociación de infección y aterosclerosis.
2. Que no hay aún suficientes evidencias clínicas para concluir la presencia de una asociación directa entre la carga infecciosa y la aterosclerosis.

3. Que es imperioso desarrollar un estudio de diseño similar al FLUVACS con el fin de proporcionar robustas conclusiones a los puntos mencionados previamente.

RECOMENDACIONES DEL CONSENSO PARA LA PREVENCIÓN DE ACCIDENTES VASCULARES CON LA VACUNACIÓN ANTIGRIPAL

La razón para reducir la edad de la vacunación antigripal a los mayores de 50 años del informe presentado el 25 de abril de 2003 por el MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report, CDC, Estados Unidos) está basada en el hecho de que el 29% de estos individuos tiene una condición mórbida asociada. De esta manera, el grupo internacional que conforma el CDC varió su concepto de «altamente sugerida» al concepto de «recomendación».

Al mismo tiempo, y dado que las vacunas disponibles poseen un lapso apropiado para su utilización, se aceptó la recomendación del mismo informe en el sentido de extender las campañas de vacunación antigripal particularmente a personas de alto riesgo, más allá de las tradicionales etapas recomendadas. Este conjunto de evidencias es consecuente con el proyecto Healthy People 2010, con el cual se busca alcanzar la meta de vacunación preventiva del 90% para los individuos mayores de 65 años en los Estados Unidos, que en la actualidad está por debajo del 66%, y en Argentina del 45%.

Dada la alta prevalencia de la enfermedad vascular aterosclerótica en la población local, lo cual es un claro motivo de riesgo, y a la luz de la baja tasa de vacunación (9%) de la población general, se concluyó que todo enfermo vascular debería estar vacunado, incluso durante el período hospitalario en los casos que presenten un accidente agudo de esta naturaleza (coronario o cerebral), en lugar de recomendar su prevención en el alta hospitalaria o a hacerlo por sí mismo o a través de su médico de cabecera.

Toda esta información hace que por el momento sea difícil discernir una relación causal entre la vacunación contra la infección por influenza y la reducción de eventos subsecuentes cardiovasculares (coronarios o cerebrales), debido a la documentada eficacia de la vacunación antigripal en individuos ateroscleróticos, entre los cuales la tasa de mortalidad decrece en forma igualmente significativa.

De esta manera, el consenso concluye:

1. Que los pacientes con esta circunstancia deberían ser vacunados de manera efectiva.
2. Que esta actitud está apoyada en la inocuidad del tratamiento señalado.
3. Que la vacunación debería extenderse con las cepas vigentes mientras estén disponibles las dosis correspondientes.

4. Que la disponibilidad de vacunas antigripales se extiende prácticamente hasta el mes de diciembre en el hemisferio sur y cuyo vencimiento desde el momento de la elaboración es de aproximadamente 1 año.

5. Que el beneficio protector de la vacunación antigripal se extiende durante un período de 15-18 meses.

COSTES

Se consideraron los hallazgos de los ensayos económicos estadounidenses, en los que la vacunación de la población redujo los costes médicos por cada 1.000 enfermos hospitalizados a razón de 166 dólares por individuo, con un decremento del 50% de la mortalidad³⁵. El mismo grupo de investigación señaló también un ahorro de 117 dólares por individuo vacunado debido a insuficiencia cardíaca o enfermedades respiratorias, asociado a una reducción de la hospitalización del 48-57%.

CONCLUSIONES

El conjunto de expertos, reunidos el 26 de marzo de 2004 en Bariloche, con el apoyo de un presupuesto educacional sin restricciones y en el marco de haber sido declarado este Consenso de interés nacional por el Honorable Senado de la Nación Argentina, concluye:

1. Que hay evidencias para recomendar la prevención antigripal con vacunación en pacientes con enfermedad cardiovascular previa (véase glosario), así como para sugerirla durante la hospitalización para los que, no habiendo sido vacunados previamente, hubieran sido internados por un evento vascular agudo (véase glosario).

2. El grupo de expertos se adhiere con fuerza a la vacunación antigripal en adultos de 50-64 años de edad, cuyo riesgo cardiovascular según las puntuaciones de Framingham o europeas señalen una inminencia de accidentes, o presenten afecciones cardiovasculares crónicas.

3. No hay suficientes evidencias en el momento actual para poder establecer definitivamente un vínculo entre la infección y la aterosclerosis o sus consecuencias, a pesar del cuerpo de datos de investigaciones disponibles en la bibliografía al respecto en el campo de la investigación básica y clínica. Todo ello se entiende como un campo donde se requiere más información y análisis.

4. El grupo de expertos recomienda con fuerza la realización y conducción de un segundo ensayo prospectivo en el área cardiovascular, con el fin de probar la eficacia de la vacunación antigripal para reducir los eventos cardiovasculares subsecuentes a

la vista el ensayo nacional FLUVACS, y los registros epidemiológicos de Estados Unidos de más de 500.000 ciudadanos en una misma dirección positiva.

5. Implementar la legislación adecuada para que las autoridades nacionales y provinciales generen una base de datos sólida sobre enfermedades en el país como política de Estado, con el fin de programar adecuadamente campañas masivas de prevención primaria y secundaria en nuestro territorio.

GLOSARIO

1. Enfermedad cardiovascular previa: antecedentes de accidentes isquémicos ateroscleróticos diagnosticados como angina crónica estable, infarto de miocardio documentado (mediante datos electrocardiográficos, sintomáticos o enzimáticos), antecedentes de algún tipo de terapia de revascularización cardíaca (angioplastia coronaria transluminal percutánea, puente aortocoronario), claudicación intermitente, intervención terapéutica al respecto (clínica o de revascularización), y aneurisma aórtico.

2. Enfermedad cardiovascular aguda: angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST.

3. Enfermedad cerebrovascular: antecedentes de accidente isquémico transitorio, daño estructural definitivo (*stroke*) con o sin secuelas remanentes.

4. Enfermedad cerebrovascular en curso: antecedentes de accidente isquémico transitorio, daño estructural definitivo (*stroke*) con o sin secuelas remanentes.

5. Pacientes con enfermedad cardiovascular asociada a:

– Enfermedad pulmonar crónica (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

– Enfermedades metabólicas crónicas (diabetes mellitus).

– Positividad para el virus de la inmunodeficiencia humana, cáncer, asplenia, trasplante.

6. Adultos mayores de 50 años.

Grupos de riesgo:

1. Antecedentes de 2 o más factores tradicionales de riesgo documentados como, por ejemplo, diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, consumo de tabaco, eventos cardiovasculares previos.

2. Diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

3. Diagnóstico de malformaciones congénitas cardíacas.

4. Inmovilización por causas neurológicas.

5. Convivencia en comunidades cerradas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289:179-86.
2. Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1-34.
3. Land GH. Measuring 2010 national objectives and leading indicators at the state and local level. *J Public Health Manag Pract*. 2002;8:9-13.
4. Napoli C, Dármiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997;100:2680-90.
5. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Unstable angina: diagnosis and management. Clinical Practice Guidelines. Rockville, MD, Agency for Healthcare Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. Public Health Service, US Department of Health and Human Services, AHCPR Publication No. 94-0602 1994;154:28-92.
6. Braunwald E. Shattuck lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997;337:1360-9.
7. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2001;141:190-9.
8. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction; summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1366-74.
9. Centro Nacional de Epidemiología. España. Disponible en: <http://193.146.50.130/cardiov/cardiov1.htm>
10. Organización Mundial de la Salud Global Cardiovascular Infobase. Disponible en: www.cvdinfobase.ca/GCVI/default.htm
11. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Disponible en: http://www.americanheart.org/downloadable/heart/10148328094661013190990123HS_State_02.pdf
12. Van Lenten BJ, Wagner AC, Navab M, Nayak DP, Hama S, Fogelman AM, et al. Acute Influenza. A infection promotes increased macrophage infiltration into the artery wall that is prevented by apolipoprotein A-1. *Circulation*. 2001;104 Suppl II:470.
13. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med*. 1978;148:335-40.
14. Macko RF, Ameriso SF, Gruber A, Griffin JH, Fernández JA, Barndt R, et al. Impairments of the protein C system and fibrinolysis in infection-associated stroke. *Stroke*. 1996;27:2005-11.
15. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation*. 2000;102:3039-45.
16. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:1322-32.
17. Lavalley P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke*. 2002;33:513-8.
18. Gurfinkel EP, De la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation*. 2002;105:2143-7.
19. Gurfinkel EP, León de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J*. 2004;25:25-31.
20. Gurfinkel EP, De la Fuente RL. Two-year follow-up of the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Registry. *Tex Heart Inst J*. 2004;31:28-32.
21. Bainton D, Jones GR, Hole D. Influenza and ischemic heart disease. A possible trigger for acute myocardial infarction? *Int J Epidemiol*. 1978;7:231-9.
22. Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D, Weinmann S, Arbogast P, Lemaitre RN, et al. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Epidemiol*. 2000;152:674-7.
23. Hak E, Nordin J, Wei F, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, et al. Influence of high risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed care organizations. *Clin Infect Dis*. 2002;35:370-7.
24. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2003 Update. Dallas: American Heart Association; 2002; p. 1-42.
25. Murray C. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press; 1996.
26. Minick CR, Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM. Atherosclerosis induced by infection with a herpesvirus. *Am J Pathol*. 1979;96:673-706.
27. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2003;107:762-8.
28. Cox RJ, Brokstad KA, Zuckerman MA, Wood JM, Haaheim LR, Oxford JS. An early humoral immune response in peripheral blood following parenteral inactivated influenza vaccination. *Vaccine*. 1994;12:993-9.
29. Fujinami RS. Virus-induced autoimmunity through molecular mimicry. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;540:210-7.
30. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? Published on line June 3 2003. *Lancet* 2003. Disponible en: <http://image.thelancet.com/extras/02art9340web.pdf>
31. Kissler S, Anderton SM, Wraith DC. Cross-reactivity and T-cell receptor antagonism of myelin basic protein-reactive T cells is modulated by the activation state of the antigen presenting cell. *J Autoimmun* 2002;19:183-93.
32. Brokstad KA, Cox RJ, Olofsson J, Jonsson R, Haaheim LR. Parenteral influenza vaccination induces a rapid systemic and local immune response. *J Infect Diseases*. 1995;171:198-203.
33. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet*. 1994;343:435-9.
34. Tillet HE, Smith JW, Gooch CD. Excess death attributable to influenza in England and Wales: age at death and certified cause. *Int J Epidemiol*. 1983;12:344-52.
35. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med*. 1995;333:889-93.