

## Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica con la vacuna antigripal. Nueva evidencia sobre el papel de la infección y los síndromes coronarios agudos

Enrique Gurfinkel y Branco Mautner

Fundación Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

Ciertas asociaciones, por demás intrigantes, han sido expuestas alrededor de la epidemiología de la enfermedad coronaria. Un ejemplo de ello es la incidencia de infarto de miocardio y muerte cardiovascular observada durante los inviernos y las epidemias de gripe por Influenza. Recientemente, estudios retrospectivos encontraron una franca reducción de infarto de miocardio y cerebral entre aquellos sujetos ateroscleróticos que fueron vacunados en el hemisferio norte contra esta virosis.

Los resultados obtenidos en el primer estudio con anti-bióticos sugirieron fuertemente que el sistema inmunitario podría estar involucrado en la aterosclerosis como en cualquier situación donde se aplique una terapéutica supresora inmunológica.

El ensayo con una vacuna antigripal de aplicación en una dosis única de la cepa recomendada por la Organización Mundial de la Salud para el invierno transcurrido en el hemisferio sur de 2001, en 200 pacientes coronarios agudos (infarto de miocardio con o sin supradesnivel del segmento ST) y un grupo adicional de 100 sujetos sintomáticos por angina y programados para una intervención de angioplastia transluminal coronaria puso de manifiesto una franca reducción de la mortalidad a 6 meses (2 frente a 8% en controles; RR = 0,25; IC del 95%, 0,07-0,86;  $p = 0,01$ ).

Si bien la inoculación de las vacunas antigripales sugeridas por los organismos sanitarios es prácticamente inocua, la modificación de políticas sanitarias para la indicación de este tipo de vacunas durante la hospitalización por un accidente cardiovascular quizá merezca un tiempo de reflexión antes de ser finalmente considerada.

**Palabras clave:** *Influenza. Aterosclerosis. Sistema inmunológico.*

### **Secondary Prevention of Coronary Artery Disease. Flu Vaccinations and New Evidence of the Role of Infection in Acute Coronary Syndromes**

Recent reports have detected an increase in the number of patients with acute coronary syndromes during the flu season. More recently, case-control studies of patients with prior infarction have shown that flu vaccination significantly reduces the risk of myocardial necrosis and strokes.

The World Health Organization recommended flu vaccination for the Southern Hemisphere in the winter of 2001. We evaluated the preventive impact of flu vaccination on subsequent ischemic events in myocardial infarction patients and in subjects undergoing scheduled percutaneous coronary angioplasty.

In the first study we included 200 myocardial infarction patients admitted in the first 72 hours and 100 patients scheduled for angioplasty/stent (PCI) without unstable coronary artery disease, prior bypass surgery, angioplasty or tissue necrosis, were included in a prospective, multi-center registry, during the winter season. Infarction patients received standard therapy, and then were randomly allocated in a single-blind manner as a unique intramuscular Influenza vaccination or as controls. Similarly, PCI patients were allocated to either vaccination or control. The first primary outcome—cardiovascular death—occurred within 6 months in 2% of the patients in the vaccinated group vs 8% of controls (RR: 0.25; 95% CI, 0.07-0.86;  $p = 0.01$ ). The triple composite end point occurred in 11% of the patients in the vaccinated group vs 23% of controls ( $p = 0.009$ ) at 6 months.

Although our study is the first to demonstrate lower rates of cardiovascular ischemic events in patients vaccinated against Influenza during the flu season, the modification of flu vaccination recommendations in patients admitted for cardiovascular events merits further study before being considered.

**Key word:** *Influenza. Atherosclerosis. Immune system.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

Correspondencia: Dr. E. Gurfinkel.  
Jefe de la Unidad Coronaria. Fundación Favaloro.  
Avda. Belgrano, 1746. 1093 Buenos Aires. Argentina.  
Correo electrónico: [epgurfinkel@ffavaloro.org](mailto:epgurfinkel@ffavaloro.org)

En los últimos tiempos hemos aprendido a entender que algunos de los fenómenos implicados en el desarrollo de diversas enfermedades crónicas, como la aterosclerosis, alcanzan a ser puestos en evidencia siguiendo un camino inverso al que la investigación aplica tradicionalmente. Así, podemos aprender desde la prevención secundaria de una enfermedad crónica alguno de los mecanismos que la originan. Esta manera curiosa pero ética nos permite incluso aclarar los modelos desarrollados en laboratorios y mejorarlos, a fin de reproducir el proceso en estudio.

Desde hace 30 años y hasta la actualidad, el fenómeno trombótico agudo básicamente responsable de los hoy día denominados síndromes coronarios dominó la atención de la mayoría de los médicos prácticos.

Desde los ensayos originales con terapéutica antiplaquetaria y antitrombótica<sup>1-4</sup> hasta los megaestudios que confirmaron la eficacia y seguridad de los mismos, debió transcurrir un tiempo suficiente para entender, al menos parcialmente, las razones por las cuales tiene lugar en la población aterosclerótica una recurrencia nada despreciable de accidentes cardiovasculares a pesar de un precoz y efectivo tratamiento.

Un nuevo infarto de miocardio o muerte ocurre en aproximadamente 6 de 100 enfermos por mes. A éstas deben sumarse otras 6 muertes o infartos no fatales por cada 100 de estos sujetos al año, y las tasas de revascularizaciones ascienden al 9% entre el momento en que el paciente abandona el hospital en aparente buen estado de salud tras haber sufrido su primer acontecimiento coronario y los siguientes 12 meses de evolución<sup>5</sup>.

La primera presunción sobre el mecanismo patológico vinculado a esta tasa exagerada de episodios reiterativos de isquemia fue el mismo fenómeno trombótico que está aún extremadamente activo, capaz de inducir a una mayor formación de trombina días después de haber ocurrido el inicial accidente de la placa aterosclerótica<sup>6,7</sup>.

Sin embargo, la prolongación de la terapéutica antitrombótica más allá de los primeros días tiene por el momento resultados dispares<sup>8</sup>. Se ha observado un aparente beneficio con ciertos fármacos, junto a un alto coste en términos de pérdida de la seguridad<sup>9</sup>.

Incluso los ensayos agresivos que combinan terapéutica antitrombótica y procedimientos tempranos de revascularización, particularmente en aquellos pacientes con sospecha de alto riesgo clínico<sup>10</sup>, conllevan una incidencia de acontecimientos subsecuentes igualmente elevada<sup>11</sup>.

Si se superpone esta incidencia de accidentes cardiovasculares obtenida con registros médicos paralelos a los ensayos clínicos, se suma una información nada despreciable.

Ciertas asociaciones, por demás intrigantes, han sido expuestas alrededor de la epidemiología de la enfermedad coronaria, sugiriendo otros mecanismos implicados. Un ejemplo de ello es la incidencia de infarto de miocardio y muerte cardiovascular observada durante los inviernos y las epidemias de gripe por Influenza<sup>12,13</sup>.

Más recientemente, Naghavi et al<sup>14</sup> encontraron esta asociación en un estudio observacional sobre pacientes coronarios visitados en la Universidad de Texas durante el período invernal de octubre de 1997 a marzo de 1998. Estos investigadores encontraron que aquellos enfermos que fueron vacunados contra la gripe redujeron significativamente el riesgo de un nuevo acontecimiento adverso en relación con aquellos que no lo hicieron. De forma similar, Lavalley et al<sup>15</sup> hallaron que los pacientes vacunados durante la campaña epidemiológica con este fin no tuvieron las elevadas tasas de accidentes cerebrovasculares en el invierno de 1999 y 2000 en París, Francia.

Esta información puede entonces combinarse con algunos modelos desarrollados de forma paralela.

Una interesante teoría viral puede explicar algunos de los mecanismos que conducen a la reestenosis y el desarrollo de la enfermedad coronaria<sup>16,17</sup>. En sujetos inmunocompetentes raramente se reactiva la virosis con la agresiva replicación que posee. De todos modos, este sujeto se encuentra en un estado de «infección abortada» donde ciertos productos genéticos virales pueden ser regenerados y convertirse, bajo ciertas circunstancias, en gatillo para la replicación viral, como en el caso de la lesión endotelial provocada por un balón de angioplastia en estos individuos infectados.

Estos datos confieren relevancia a las células linfocitarias de la estirpe B.

Es bien conocido que un gran porcentaje de linfocitos T dentro de las placas ateroscleróticas se encuentran «preactivadas» en relación con otras células T circulantes. Además, una pequeña proporción de ellas expresan ciertos antígenos de proliferación celular o coestimulación de receptores, indicando que se encuentran respondiendo a la presencia de otros estímulos antigénicos<sup>18</sup>. El origen de esta estimulación es desconocida y ciertamente poco clara, aunque resulta evidente una cierta convivencia entre un proceso inmunológico y otro infeccioso.

Contrariamente a esta estirpe celular, existen muy pocos linfocitos B en las mismas placas ateroscleróticas. Los linfocitos B se activan de manera habitual ante antígenos específicos, pero raramente en forma espontánea. Esto hace presumir una rápida respuesta humoral que sigue a una vacunación, específica o no, reflejando una migración inmediata de subpoblaciones de estas células capaces de responder al estímulo inducido<sup>19</sup>. En el caso de anticuerpos contra Influenza, éstos pueden ser hallados en la sangre periférica una semana después de la vacunación antigripal<sup>20</sup>.

En el particular caso de la aterosclerosis, el primer esbozo de este fenómeno fue indirectamente analizado en un modelo animal. En 1978, Fabricant et al<sup>21</sup> infectaron gallinas con herpes virus, las cuales rápidamente desarrollaron lesiones ateroscleróticas similares a las humanas. Inmediatamente, Minick et al<sup>22</sup> comprobaron que inmunizando a éstas con una carga viral atenuada se prevenía el desarrollo de aterosclerosis.

TABLA 1. Puntos finales primarios a los 6 meses de seguimiento

	Grupo vacuna (n = 151) N.º (%)	Grupo control (n = 150) N.º (%)	RR	p
Muerte	3 (2)	12 (8)	0,25 (0,07-0,86)	0,01
Triple punto final	17 (11)	34 (23)	0,50 (0,29-0,85)	0,009

Triple objetivo primario: combinación de rehospitalización, muerte e infarto no fatal.

TABLA 2. Objetivo primario a los 6 meses de seguimiento del grupo infarto de miocardio

	Grupo A (n = 100) N.º	Grupo B (n = 100) N.º	RR	p
Muerte	2	8	0,25 (0,05-1,15)	0,05
Reinfarto no fatal	4	4	1,00 (0,26-3,89)	
Rehospitalización	4	12	0,33 (0,11-1,00)	0,03
Doble objetivo primario	6	12	0,30 (0,20-1,28)	0,03
Triple objetivo primario	10	24	0,42 (0,21-0,83)	0,008

Doble objetivo primario: muerte cardiovascular más reinfarto no fatal. Triple objetivo primario: combinación de rehospitalización, muerte e infarto no fatal.

En el estudio original que desarrollamos con antibióticos macrólidos<sup>23</sup> comprobamos que el efecto proporcionado por los mismos se mantuvo hasta 60 días después de haber cesado la terapéutica<sup>24</sup>.

Este fenómeno es comúnmente observado en cualquier situación donde se aplique una terapéutica supresora inmunológica. Al cesar bruscamente la misma, un efecto residual permanece en beneficio del sujeto, indicando la aparición de estados de inmunocompetencia y deficiencias.

Ésta fue la base racional del primer ensayo con una vacuna antigripal en 200 pacientes coronarios agudos

TABLA 3. Objetivo primario a los 6 meses de seguimiento del grupo angioplastia transluminal coronaria

	Grupo vacuna (n = 51) (%)	Grupo control (n = 50) (%)
Muerte	1	4*
Reinfarto no fatal	4	4*
ACTP o CABG	3	3*
Triple punto final	8 (15)	11 (22)*

ACTP: angioplastia transluminal coronaria percutánea; CABG: cirugía de revascularización miocárdica. Triple objetivo primario: combinación de rehospitalización, muerte e infarto no fatal.

\*p: no estadísticamente significativo.

(infarto de miocardio con o sin supra desnivel del segmento ST) y un grupo adicional de 100 sujetos sintomáticos por angina y planificados para una intervención de angioplastia transluminal coronaria sin ningún tipo de evidencia aterosclerótica previa, a fin de no reactivar una carga infecciosa potencial en esos sujetos al ser sometidos a una «lesión endotelial planificada».

Los resultados iniciales del estudio Flu Vaccination in Acute Coronary Syndromes (FLUVACS)<sup>25</sup> se obtuvieron a los 6 meses de la aplicación única de una dosis de la cepa recomendada por la Organización Mundial de la Salud para el invierno transcurrido en el hemisferio sur de 2001<sup>26</sup>, 0,5 ml de los virus A/Moscow/10/99, A/New Caledonia/20/99 (H1N1) y AB/Sichuan/379/99. Los resultados se aprecian en las tablas 1-3.

En el ensayo, el beneficio quedó confinado básicamente al grupo con infarto de miocardio (tabla 2; fig. 1). La primera especulación al respecto surge de creer que la activación no específica del linaje linfocitario B, más allá del limitado número de enfermos y la probabilidad de azar en el mismo, actúa en una dirección independiente ante una situación clínica francamente inesta-

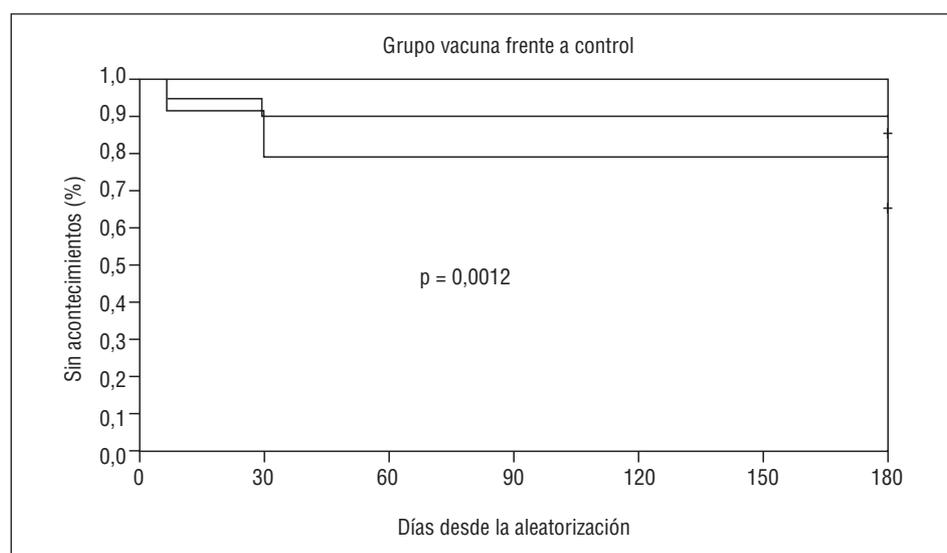


Fig. 1. Pacientes libres de acontecimientos (%).

ble con probable lesión endotelial, frente a aquellas circunstancias donde, *a priori*, la ausencia de inestabilidad clínica hace presumir un estado de inmunocompetencia diferente.

Concomitantemente a este trabajo clínico, Dimayuga et al<sup>27</sup> investigaron los efectos de la reconstitución con células B en ratones inmunodeficientes sometidos a una injuria endotelial. Encontraron que estas células conseguían modular la agresión tisular.

En Suecia, Caligiuri y Hansson<sup>28</sup> hallaron que la esplenectomía en ratones apo E deficientes hipercolesterolémicos agravó el desarrollo de aterosclerosis. Transfirieron posteriormente dichas células del bazo de estos ratones a los mismos, reduciendo de manera significativa la progresión de la enfermedad.

Las infecciones bacterianas y virales pueden evidentemente estimular una reacción inmunológica a través de mecanismos específicos y no específicos que recuerdan y simulan estructuras moleculares conocidas para la mantención en el tiempo de una enfermedad crónica con fuerte componente inflamatorio, como es el caso de la aterosclerosis<sup>29</sup>.

Las condiciones que determinan la forma en que el sistema inmunológico innato y adquirido contribuyen finalmente a la patogenia de estas entidades es un tema aún no resuelto.

Si bien la inoculación de una única dosis de las vacunas antigripales sugeridas por los organismos sanitarios es prácticamente inocua, la modificación de políticas sanitarias para la indicación de las mismas durante la hospitalización por un acontecimiento cardiovascular probablemente merezca futuros estudios.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and deaths in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403.
- Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duronto EA, Garcia CN, et al. Low molecular weight heparin *versus* regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313-8.
- Chazov EI, Matueeva LS, Mazaev AV, Sergin KE, Sadovskaia GE, Ruda MI. Intracoronary administration of fibrinolysis in acute myocardial infarction. *Ter Arrh* 1976;48:8-19.
- The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in High-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
- Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le Iouer V, et al. Randomized Trial of Low Molecular Weight Heparin (Enoxaparin) *Versus* Unfractionated Heparin for Unstable Coronary Artery Disease. One-Year Results of the ESSENCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:693-8.
- Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaneo M, Belli C, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:61-8.
- Gurfinkel E, Bozovich G, Mejail I, Oxilia E, Mautner B. Time Significance of Acute Thrombotic Reactant Markers in Patients with and without Silent Myocardial Ischemia and overt Unstable Angina. *Am J Cardiol* 1995;76:121-4.
- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, McCabe C, Rush J, Premereur J, et al. Enoxaparin for the acute and chronic management of unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI 11B. *Circulation* 1999;100:1602-8.
- The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- Fragmin and fast revascularization during Instability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Long-term low molecular mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999;354:701-7.
- Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L, et al, for the OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998;352:507-14.
- 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.
- Tillet HE, Smith JWG, Gooch CD. Excess death attributable to Influenza in England and Wales: Age at Death and Certified Cause. *Int J Epidemiol* 1983;12:344-52.
- Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of Influenza Vaccination and Reduced Risk of Recurrent Myocardial Infarction. *Circulation* 2000;102:3039-45.
- Lavallee P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P. Association Between Influenza Vaccination and Reduced Risk off Brain Infarction. *Stroke* 2002;33:513-8.
- Epstein SE, Speir E, Zhou YF, Guetta E, Leon M, Finkel T. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. *Lancet* 1996;348:s13-s16.
- Speir E, Modali R, Huang ES, Leon MB, Shawl F, Finkel T, et al. Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science* 1994;265:391-4.
- Van der Wal AC, de Boer OJ, Becker AE. Immune and inflammatory responses in human atherosclerotic plaque. En: Schultze H, Schwimmbeck P, editors. The role of immune mechanism in cardiovascular disease. Berlin: Springer, 1997; p. 205-13.
- Cox RJ, Brokstad KA, Zuckerman MA, Wood JM, Haaheim LR, Oxford JS. An early humoral response in peripheral blood following parenteral inactivated Influenza vaccination. *Vaccine* 1994; 12:993-9.
- Brokstad KA, Cox RJ, Olofsson J, Jonsson R, Haaheim LR. Parenteral Influenza vaccination induces a rapid systemic and local immune response. *J Infect Dis* 1995;171:198-203.
- Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med* 1978;148:335-40.
- Minick CR, Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM. Atherosclerosis induced by infection with a herpesvirus. *Am J Pathol* 1979;96: 673-706.
- Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group. *Lancet* 1997;350:404-7.
- Gurfinkel E, Bozovich G, Livellara S, Testa E, Beck E, Mautner B. Antibiotic effects on unstable angina. The Final Report of ROXIS Trial. *Eur Heart J* 1999;20:121-7.
- Gurfinkel E, De la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute myocardial infarction and planned percutaneous coronary intervention. The Flu Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study Group. *Circulation* 2002;105:2143-8.
- World Health Organization. Communicable Disease Surveillance and Response (CRL). Weekly Epidemiological Record. 2000;75:41. Consultado el 18 de marzo de 2002. Disponible en: [www.who.int/emc/diseases/flu/index.html](http://www.who.int/emc/diseases/flu/index.html)
- Dimayuga P, Cercek B, Oguchi S, Fredrikson GN, Yano J, Shah PK, et al. Inhibitory effect on arterial injury-induced neointimal formation by adoptive b-cell transfer in rag-1 knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:644-9.
- Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson GK. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest* 2002;109:721-4.
- Bachmaier K, Neu N, de la Maza LM, Pal S, Hessel A, Penninger JM. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science* 1999;283:1335-9.