

Vacunación antigripal: ¿nuevas indicaciones de un antiguo tratamiento?

Xavier García-Moll

Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

INFLAMACIÓN EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Durante la última década se ha puesto de manifiesto que la inflamación desempeña un papel importante en la patogenia de la aterosclerosis y de sus complicaciones. La inflamación participa en todos los estadios de la lesión aterosclerótica, desde la fase inicial de adhesión leucocitaria hasta la fase de complicación de dichas lesiones, con importantes interrelaciones con la trombosis. Se han descrito múltiples factores que pueden modular la inflamación arterial, entre los que se encuentran todos los llamados factores de riesgo clásicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, tabaquismo), pero también otros, como las infecciones (*Citomegalovirus*, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, enfermedades de la boca).

Las células implicadas en la inflamación de la aterosclerosis son los monocitos circulantes (que pasarán a ser macrófagos en el interior de la pared arterial) y los linfocitos. Actualmente se sabe que hasta un 20% de las células en algunas zonas de las placas ateroscleróticas son linfocitos T, de origen policlonal, que reaccionan contra las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas. La asociación de valores elevados de anticuerpos circulantes contra la LDL oxidada sugiere que los linfocitos B también están implicados en la patogenia inflamatoria de la aterosclerosis. Los complejos inmunitarios con las LDL modificadas favorecerían su captación y su contribución a la formación de células espumosas, a la activación de la cascada del complemento y, por tanto, a la amplificación de la respuesta inflamatoria. La importancia de la respuesta sistémica humoral está determinada por estudios en los que se observaba una incidencia de estrías grasas y

de placas fibroelásticas tres veces superior en las ratas esplenectomizadas respecto a las no esplenectomizadas, y cuando se reconstituía el bazo volvían a estar protegidas contra la aterosclerosis¹.

El vínculo entre las infecciones y la aterosclerosis son las células de defensa. Las infecciones activan directamente a los monocitos/macrófagos, pero también desencadenan una respuesta inflamatoria que activa a los linfocitos Th1 y a los linfocitos Th2. Los Th1 reclutarán más células inflamatorias (macrófagos/monocitos, linfocitos T) y los Th2 activarán a linfocitos B. Los linfocitos B y los linfocitos T activados resultantes perpetuarán y aumentarán la respuesta autoinmune e inflamatoria, que generará la lesión aterosclerótica.

Sin embargo, a pesar de la plausibilidad biológica de la relación entre infecciones y aterosclerosis, el papel de las infecciones en el desarrollo de la aterosclerosis es controvertido. Se acepta que, para relacionar de forma fehaciente una infección con una enfermedad, se deben cumplir varias premisas. En 1890, cuando Koch aisló y cultivó *Mycobacterium tuberculosis*, estableció tres postulados que se deben cumplir para considerar a un patógeno como causante de una enfermedad: a) se observa el germen en todos los casos de la enfermedad en cuestión; b) no se observa el germen en otras enfermedades como germen no patógeno fortuito; c) tras haberse aislado a partir de un enfermo y al cultivarlo en un medio, el germen puede inducir de nuevo la enfermedad. Desafortunadamente, en el caso de la aterosclerosis, estos postulados son difíciles de demostrar. Existe una serie de limitaciones, como las tecnológicas, gérmenes ubicuos, infecciones asintomáticas, períodos de incubación, multiplicidad de patógenos implicados, genética de los portadores y de los gérmenes, infecciones latentes o persistentes, inflamación crónica y retrasos en el diagnóstico, que limitan la especificidad, potencia, temporalidad y consistencia de la relación entre germen y aterosclerosis. Por tanto, si los postulados de Koch son difíciles de defender en la aterosclerosis, ¿cómo podemos establecer una relación de causalidad entre germen y aterosclerosis? La forma de diseñar los estudios y la epidemiología son especialmente importantes en este caso.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 949-54

Correspondencia: Dr. X. García-Moll.
Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: xgarcia-moll@hsp.santpau.es

Full English text available at: www.revespcardiol.org

DISEÑO DE ESTUDIOS PARA DEMOSTRAR LA CAUSALIDAD ENTRE INFECCIÓN Y ATEROSCLEROSIS

Se pueden establecer varios tipos de estudios. Centrándonos en estudios en humanos, podemos encontrar tres tipos diferentes con sus correspondientes diseños: epidemiológicos (ya sea de ámbito poblacional o en pacientes con cardiopatía isquémica), anatómopatológicos, en los que se identifica el germen en placas ateroscleróticas y, finalmente, estudios de intervención (ya sea mediante antibióticos o vacunación).

En primer lugar, los estudios epidemiológicos que estudian la relación entre la infección por un determinado germen y la aterosclerosis tienen limitaciones importantes cuando se trata de infecciones y aterosclerosis. Las infecciones (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Citomegalovirus*, infecciones de la boca) pueden ser asintomáticas, sin que se pueda saber en qué momento se dio el contacto con el patógeno. Por otra parte, tampoco conocemos el momento en que se desencadena la progresión de la aterosclerosis, enfermedad crónica de larga evolución que suele ser asintomática hasta que se complica. Probablemente por estas razones, los resultados obtenidos hasta el momento con este diseño son controvertidos. Se han publicado excelentes revisiones sobre las infecciones mencionadas anteriormente en relación con la aterosclerosis, así como varios metaanálisis de estudios prospectivos en los que las evidencias epidemiológicas no son potentes, ya que en ningún caso la relación de riesgo entre seropositivos y seronegativos es superior a 1,^{2,3}.

En segundo lugar se encuentra la obtención de los gérmenes en cultivos o secuenciación de placas ateroscleróticas⁴. La infección sobre la que se dispone de más información es *C. pneumoniae*. Sin embargo, no debemos olvidar que *C. pneumoniae* es un germen intracelular que se suele encontrar en el interior de macrófagos. Los macrófagos no suelen encontrarse en el interior de la pared arterial, excepto si existe alguna lesión. Por tanto, el hecho de encontrar *C. pneumoniae* en una lesión no implica que sea la causa de la lesión, ya que puede ser sencillamente un espectador inocente.

El tercer tipo de estudio es el de intervención, con la administración de fármacos dirigidos contra los patógenos que se considera causa de la enfermedad, o bien activando el sistema inmunitario a través de vacunaciones. Inicialmente, los estudios con antibióticos se realizaron en pacientes seropositivos para el germen estudiado, de manera que el resultado beneficioso que se pudiera obtener podría atribuirse al efecto antibiótico propiamente dicho o al efecto antiinflamatorio inherente a los fármacos utilizados. Estudios posteriores incluyeron a pacientes con serologías negativas para los gérmenes estudiados. Los resultados también fueron favorables, sugiriendo que al menos parte del efecto beneficioso de los antibióticos no tiene relación con su

efecto antibiótico. En cuanto a la activación del sistema inmunitario mediante vacunaciones, ya se ha mencionado anteriormente la relevancia de los linfocitos y macrófagos durante el desarrollo de la aterosclerosis. Hace unos años se describió por primera vez que los individuos vacunados contra la gripe tenían menos probabilidades de repetir un evento cardiovascular que las personas no vacunadas¹, de acuerdo con observaciones sobre una mayor mortalidad cardiovascular durante las epidemias de gripe por *Influenza*⁵. Recientemente se han publicado varios trabajos sobre el impacto de la vacunación contra la gripe, neumococo o partículas LDL modificadas y la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares⁶⁻¹⁰. Se ha observado que la inmunización con *Streptococcus pneumoniae* induce altos valores circulantes de IgM específica contra oxLDL en ratas, debido a que tiene epítomos similares a los de las partículas LDL oxidadas, de forma que el plasma de estos animales tiene una mayor capacidad de bloquear la unión de oxLDL a macrófagos, indicando que las respuestas inmunitarias pueden tener efectos beneficiosos sobre la aterosclerosis⁶.

En general, los resultados obtenidos en los diferentes estudios sobre la utilización de la vacuna antigripal como medida terapéutica en la cardiopatía isquémica muestran una reducción de la incidencia de nuevos infartos de miocardio. Naghavi et al⁸, en un estudio de casos y controles retrospectivo, observaron una reducción del 67% del riesgo de nuevo infarto en personas vacunadas. Nichol et al¹¹ valoraron la influencia de la vacunación antigripal sobre el riesgo de ingreso hospitalario por cardiopatías, accidente cerebrovascular, neumonía o gripe en una cohorte de más de 280.000 personas mayores de 65 años. Observaron que la vacunación antigripal se asociaba con reducciones significativas del riesgo de ingresos hospitalarios por cardiopatía (reducción del 19%), enfermedad cerebrovascular (reducción del 16-23%), así como del riesgo de mortalidad por cualquier causa (reducción de aproximadamente un 50%). Sin embargo, Jackson et al no observaron diferencias significativas en la incidencia de nuevos eventos coronarios en una cohorte de 1.378 personas con antecedentes de infarto de miocardio que habían sido vacunadas respecto a las no vacunadas⁹.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, León de la Fuente et al¹² exponen un subestudio del estudio FLUVACS¹³. FLUVACS fue el primer estudio que utilizó la vacuna antigripal profiláctica durante la fase aguda de la cardiopatía isquémica de forma prospectiva y aleatorizada. Se trataba de un estudio piloto con vacuna antigripal en 301 pacientes con IAM y angioplastia, en el que la vacunación se asoció con una reducción estadísticamente significativa de nuevos episodios isquémicos. El subestudio actual analiza el efecto de la vacunación antigripal en diferentes subgrupos. Los autores concluyen, de forma concordante con Nichol et al¹¹, que los subgrupos que

más se benefician de dicha intervención son los mayores de 65 años, los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, los no fumadores y los pacientes con una puntuación TIMI mayor de seis.

Los hallazgos de estos estudios también concuerdan con las recomendaciones que desde hace años realiza la salud pública. En nuestro país, cada año se hacen campañas para la vacunación de personas mayores, sobre todo de aquellas con comorbilidad. En el ámbito poblacional, la indicación genérica de la vacuna antigripal en grupos de población con mayor riesgo (cardiópatas, enfermos respiratorios) reduce la morbimortalidad de forma significativa. La novedad que aportan los estudios mencionados es el nuevo enfoque cardiológico de una herramienta terapéutica a la que los cardiólogos no dábamos mayor relevancia, haciendo hincapié en una de las comorbilidades: la cardiopatía isquémica.

La progresión del conocimiento sobre la fisiopatología de la aterosclerosis durante los últimos años ha sido apasionante. Al descubrirse los mecanismos inflamatorios de la aterosclerosis se han podido ir estableciendo nuevas estrategias terapéuticas contra inductores de inflamación. Gracias a los nuevos conocimientos sobre fisiopatología, actualmente se han ido conociendo los beneficios del tratamiento con estatinas más allá de la disminución de los valores de colesterol, del tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y de los agonistas de los PPAR α . Entre los posibles efectos pleiotrópicos de estos fármacos se incluirían la reducción de la adhesión leucocitaria y la disminución de la activación de macrófagos, de la producción de metaloproteinasas, de la síntesis de factor tisular y de la síntesis de otras citocinas.

En el caso de las vacunaciones contra la gripe o con partículas de LDL modificadas, todavía no disponemos de datos suficientes para establecer políticas de sanidad en la población general como parte del arsenal terapéutico de rutina en prevención primaria/secundaria de la cardiopatía isquémica. Sin embargo, constituyen una opción terapéutica que deberá tenerse en cuenta y que, sin duda, seguiremos con interés en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicoletti A, Caligiuri G, Paulsson G, Hansson GK. Functionality of specific immunity in atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138: S438-43.
2. Danesh J. Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and *Cytomegalovirus*: meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J* 1999;138:S434-7.
3. Bloemenkamp DG, Mali WP, Visseren FL, van der Graaf Y. Meta-analysis of sero-epidemiologic studies of the relation between *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: does study design influence results? *Am Heart J* 2003;145:409-17.
4. Maass M, Bartels C, Engel PM, Mamat U, Sievers HH. Endovascular presence of viable *Chlamydia pneumoniae* is a common phenomenon in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:827-32.
5. 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.
6. Binder CJ, Horkko S, Dewan A, Chang MK, Kieu EP, Goodyear CS, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nat Med* 2003;9:736-43.
7. Palinski W, Miller E, Witztum JL. Immunization of low density lipoprotein (LDL) receptor-deficient rabbits with homologous malondialdehyde-modified LDL reduces atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:821-5.
8. 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.
9. Jackson LA, Yu O, Heckbert SR, Psaty BM, Malais D, Barlow WE, et al, for the Vaccine Safety Datalink Study Group. Influenza vaccination is not associated with a reduction in the risk of recurrent coronary events. *Am J Epidemiol* 2002;156:634-40.
10. Hansson GK. Vaccination against atherosclerosis: science or fiction? *Circulation* 2002;106:1599-601.
11. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:1322-32.
12. León de la Fuente R, Gurfinkel EP, Toledo D, Mautner B. Vacunación antigripal en pacientes con síndromes coronarios agudos: beneficio del tratamiento en diferentes subgrupos. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:949-54.
13. 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.