

LA INMUNIZACIÓN COMO ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

IMMUNIZATION IN CARDIOVASCULAR PREVENTION

MARÍA I. SOSA LIPRANDI¹, ALVARO SOSA LIPRANDI²

RESUMEN

Entre los factores de riesgo cardiovasculares no tradicionales existe un considerable interés en determinar la asociación potencial entre las infecciones recientes del tracto respiratorio, de las cuales las infecciones por influenza o por neumococo constituyen las más frecuentes, y los subsecuentes eventos aterotrombóticos fatales y no fatales.

El análisis de revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados sugiere una evidencia consistente de las infecciones por influenza o neumococo como desencadenantes de infarto agudo de miocardio y muerte cardiovascular. Los estudios publicados en los últimos 15 años sugieren que la vacunación para influenza y neumococo reducen el riesgo de síndromes coronarios agudos. Con la evidencia existente y teniendo en cuenta los análisis de costo-efectividad, ahorro de costos y perfil de seguridad de las vacunas, las sociedades científicas y agencias gubernamentales de salud, tanto nacionales como internacionales, recomiendan fuertemente la incorporación de la inmunización en el grupo de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: vacunas, vacunas contra la influenza, neumonía neumocócica, infarto del miocardio, prevención y control

ABSTRACT

Among non traditional cardiovascular risk factors there remains a considerable interest in determining the potential association between recent respiratory infections, mainly due to influenza or pneumococcus, and the subsequent fatal and nonfatal atherothrombotic events.

The analysis of systematic reviews and meta-analysis of randomized clinical trials suggests that there exists consistent evidence of influenza and pneumococcal infection as a trigger of acute myocardial infarction and cardiovascular death. Studies published during the last 15 years suggest that vaccination against influenza and *S. pneumoniae* reduce the risk of acute coronary syndromes. With the current evidence and considering cost-effectiveness analyses, scientific societies and national and international government health agencies, strongly recommend incorporating immunization in patients with cardiovascular disease.

Keywords: vaccines, influenza vaccines, pneumonia, pneumococcal, myocardial infarction, prevention & control.

REVISTA CONAREC 2014;30(123):18-23 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

La mortalidad cardiovascular (MCV) continúa siendo la primera causa de muerte en los países desarrollados. El mismo fenómeno puede observarse en aquellos con economías emergentes como la Argentina. Las infecciones respiratorias provocadas por el virus de la influenza y el neumococo también constituyen una causa importante de morbimortalidad en todo

el mundo, representando en nuestro país la tercera causa de mortalidad anual, similar al resto de Latinoamérica. Sin embargo, mientras que en los últimos 25 años hemos asistido a una reducción sostenida de la mortalidad cardiovascular cercana al 38%, las enfermedades respiratorias han tenido un comportamiento inverso, con un incremento del 85% desde mediados de la década de los 90 hasta la actualidad.^{1,2} Esta observación adquiere particular relevancia en el contexto de la interacción entre ambos grupos de enfermedades.

El análisis de la evidencia basada en revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios ecológicos demuestra una asociación consistente entre las infecciones respiratorias (ya sea por cuadros de influenza o neumonía neumocócica) y la incidencia de infarto agudo de miocardio o muerte cardiovascular.^{3,4} Durante las epidemias de influenza se producen numerosas muertes y complicaciones cardiovasculares en poblaciones vulnerables. Es decir que aquellos pacientes portadores de enfermedades cardiovasculares crónicas se encontrarían particularmente en riesgo en este período. Los mecanismos subyacentes que gatillan estos eventos son diversos e incluyen un incremento en la actividad inflamatoria sistémica y coronaria que genera condiciones protrombóticas, aumento del estrés

1. Médica cardióloga. Coordinadora Investigación Cardiovascular. Servicio de Cardiología. Sanatorio Güemes, Buenos Aires. Directora del Área de Políticas de Salud de la Sociedad Argentina de Cardiología. Fellow American College of Cardiology.
2. Médico cardiólogo. Jefe del Servicio de Cardiología del Sanatorio Güemes, Buenos Aires. Director Instituto Cardiovascular Lezica, San Isidro. Ex presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología. Fellow American College of Cardiology

Correspondencia: Dra. María Inés Sosa Liprandi | misosaliprandi@fsg.org.ar | Servicio de Cardiología, Sanatorio Güemes. Francisco Acuña de Figueroa 1240. (C1180AAX) CABA, Rep. Argentina

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 18-2-2014 | Aprobado: 21-3-2014

Tabla 1. Esquema de vacunación propuesto en los adultos pertenecientes a grupos de riesgo previamente vacunados o no vacunados con PPSV23.

| Indicación médica | Adultos no vacunados previamente | Adultos vacunados con una o más dosis de PPSV23 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Immunodeprimidos Implantes cocleares Fístulas de LCR Cirrosis Insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, dializados | PCV 13, 1 dosis + PSV23, 1 dosis (intervalo \geq 8 semanas) | PCV13, 1 dosis (intervalo entre PPSV23 y PCV13 \geq 1 año) |
| Pacientes > de 65 años o en riesgo (con condiciones médicas subyacentes) ¹ | PCV13, 1 dosis | PCV13, 1 dosis (intervalo entre PPSV23 y PCV13 \geq 1 año) |

¹ Enfermedades cardíacas crónicas y cardiopatías (excluyendo hipertensión aislada), enfermedad pulmonar crónica (EPOC, enfisema, asma), diabetes mellitus, tabaquismo, alcoholismo. Modificado de: Domínguez V, Arrazola P, Campins M y cols.²⁵

biomecánico en las arterias coronarias, variaciones en el tono arterial coronario, alteración de la homeostasis y del balance metabólico miocárdico. La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria que se inicia con injuria endotelial. La respuesta del huésped ante una infección aguda puede desencadenar o facilitar un síndrome coronario agudo (SCA) debido a un proceso de inflamación generalizado y también local sobre el árbol coronario y las lesiones ateroscleróticas preexistentes.

Las infecciones respiratorias y los síndromes coronarios agudos cumplen con la condición de estacionalidad ya que se caracterizan por picos invernales.^{5,6} Hasta un tercio de los SCA están precedidos por síntomas respiratorios.^{5,7-12} Estudios retrospectivos bien diseñados hallaron un incremento en el riesgo de SCA de 2 a 3 veces dentro de las dos primeras semanas luego de una infección respiratoria aguda.^{8,13,14} Este riesgo es más elevado durante los primeros días luego de la infección (primeras 72 horas) y luego decae en el tiempo.^{13,14}

En una publicación reciente, Vicente Corrales Medina y cols. publicaron el primer estudio prospectivo sobre la incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes con neumonía adquirida de la comunidad (NAC): 1343 pacientes hospitalizados (grupo A) y 944 pacientes ambulatorios (grupo B).¹⁵ El grupo A presentó un 26,7% de complicaciones cardiovasculares, siendo la más frecuente la insuficiencia cardíaca, seguida por las arritmias y el infarto agudo de miocardio (IAM). En el grupo B la incidencia de complicaciones fue mucho menor. Entre los pacientes hospitalizados, el 55% presentó las complicaciones cardiovasculares el primer día de la internación mientras que casi el 90% tuvo el primer evento dentro de la primera semana del enrolamiento. En este estudio el desarrollo de complicaciones cardíacas fue un marcador independiente de mortalidad a 30 días, aún luego de ajustar por el score de Índice de Severidad de la Neumonía. Los autores sostienen la importancia de incrementar los esfuerzos para reducir la incidencia de infecciones respiratorias y sus complicaciones en las poblaciones de alto riesgo a través de la vacunación para influenza y neumococo. Los estudios publicados en los últimos 15 años sugieren que esta estrategia reduce el riesgo de SCA.⁴

Dos ensayos clínicos, aleatorizados y prospectivos demuestran una reducción significativa del riesgo de eventos coronarios en los pacientes que recibieron vacunación para influenza.^{16,17} El primero de ellos incluyó 301 pacientes asignados al azar a recibir vacuna para influenza o continuar solo con el

tratamiento habitual. Al cabo de un año de seguimiento, los pacientes vacunados presentaron una reducción significativa del punto final primario: muerte cardiovascular (6% vs. 17%; RR=0,34 [0,17-0,71]; p=0,002) y del punto final combinado: rehospitalización, muerte cardiovascular e infarto de miocardio (22% vs. 37%; RR=0,59 [0,40-0,86]; p=0,004).¹⁶ Recientemente, Prommintikul y cols. encontraron resultados similares en 442 pacientes con síndrome coronario agudo.¹⁷ Los pacientes aleatorizados a recibir la vacuna para influenza también presentaron una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores (muerte, hospitalización por SCA, hospitalización por insuficiencia cardíaca, hospitalización por *stroke*) al año de seguimiento (9,5% vs. 19,3%; HR=0,70 [0,57-0,86]; p=0,004). En este estudio la vacunación para influenza pudo evitar 1 evento cardiovascular mayor por cada 10 pacientes inmunizados.¹⁷ Por otra parte, estudios de costo-beneficio y ahorro de costos con la vacuna para influenza han demostrado un beneficio similar al obtenido con el uso de betabloqueantes y estatinas en prevención secundaria.¹⁸ Estos resultados junto al excelente perfil de seguridad de la vacuna condujeron en el año 2006 a la recomendación de la vacunación anual para influenza en el contexto de la prevención cardiovascular secundaria por parte de sociedades científicas europeas y americanas (recomendación Clase I, Nivel de evidencia B).^{19,20}

En 2008, el estudio FLUCAD no halló reducción de eventos cardiovasculares en el grupo de pacientes asignados a recibir la vacuna para influenza.²¹ Estos hallazgos contradictorios quizás puedan explicarse por las diferencias en cuanto a las características de las poblaciones estudiadas: en los dos primeros estudios los pacientes eran portadores en su gran mayoría de IAM con o sin supra ST, en cambio en este último estudio la gran mayoría de los pacientes eran ambulatorios con angina crónica estable y sólo un pequeño porcentaje tenía diagnóstico de IAM o angina inestable. De estos resultados se desprende que los pacientes con un evento cardiovascular reciente serían los que percibirían el mayor beneficio de la inmunización. El impacto de la doble estrategia de vacunación (para neumococo e influenza) fue evaluado en un estudio prospectivo sobre más de 36.000 pacientes en Hong Kong entre 2007 y 2009. Los pacientes del grupo intervención, comparados con aquellos que no fueron vacunados, presentaron una reducción significativa de hospitalización por accidente vascular isquémico (-33%), cardiopatía isquémica (-35%), IAM (-48%), insuficiencia cardíaca (-19%), admisiones hospitalarias en unidad co-

ronaria (-41%) y terapia intensiva (-55%), y mortalidad global (-35%). También se observó una reducción de hospitalización por todas las causas respiratorias, dejando de manifiesto el efecto protector del doble esquema de vacunación.²²

En un metaanálisis recientemente publicado que incluyeron seis estudios aleatorizados con 6735 pacientes que presentaban diversos grados de enfermedad cardiovascular, la vacunación para influenza se asoció con un riesgo significativamente menor de eventos cardiovasculares mayores: 2,9% de eventos en pacientes inmunizados vs. 4,7% en el grupo placebo o control al año de seguimiento (RR=0,64; IC95%: 0,48-0,86; p=0,003). Esta asociación representa un NNT de 58 (IC95%: 38-124) para prevenir un evento cardiovascular mayor. La reducción del riesgo asociado con la vacunación para influenza fue robusta con una mayor asociación entre los pacientes con un síndrome coronario agudo reciente comparado con pacientes con enfermedad coronaria estable.²³

La vacuna antigripal es una vacuna polivalente que contiene tres cepas del virus gripal fraccionado (dos cepas del grupo A y una del grupo B), inactivado y purificado, obtenidos en cultivos celulares de embrión de pollo. Desde 1999 se emplea la fórmula específica recomendada por la OMS para el Hemisferio Sur, teniendo en cuenta la composición de las cepas circulantes en la estación invernal. Todos los años la ANMAT publica la disposición Ministerial con los nombres de las vacunas aprobadas para su distribución y/o comercialización de acuerdo con los distintos grupos etarios.²⁴

En 2011 se incorporó la vacunación antigripal anual al Calendario Nacional de Vacunación de nuestro país para el personal de salud. Continúa la recomendación de una dosis anual a individuos entre 2 y 64 años con factores de riesgo y mayores de 65 años del sector público. Dentro de los grupos de riesgo se encuentran:

- los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas (EPOC, enfisema congénito, hernia diafragmática, displasia broncopulmonar, bronquiectasias, etc.), asma moderado y grave;
- enfermedades cardíacas: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, reemplazo valvular y valvulopatías;
- obesidad;
- metabólicas: diabetes;
- pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis o con expectativas de ingresar en diálisis en los próximos 6 meses;
- enfermedad hepática crónica.

La aplicación de la vacuna se realiza anualmente entre febrero y abril, mientras persistan las condiciones que hicieron necesaria su indicación. Aunque lo ideal es vacunar tempranamente, la indicación debe continuar durante toda la estación de gripe y según la circulación viral.

Los efectos adversos son poco frecuentes: locales (dolor, induración, eritema) o generales (fiebre, malestar, mialgia). Está contraindicada cuando hay antecedentes de reacción alérgi-

ca severa (anafilaxia) posterior a una dosis previa o a un componente de la vacuna, especialmente a proteína del huevo. Precaución ante enfermedad aguda grave con fiebre.

Se puede administrar simultáneamente con otras vacunas actualmente disponibles pero deben ser aplicadas en sitios diferentes.

Existen dos vacunas antineumocócicas para su uso en los adultos: una es polisacárida de 23 serotipos (PPSV23) y la otra es conjugada de 13 serotipos (PCV13).²⁴

Las recomendaciones actualizadas de Ministerio de Salud de nuestro país para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) (bacteriemia, meningitis o infección en otros sitios normalmente estériles) mediante el uso de la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23) incluyen a los adultos ≥ 65 años y a aquellos entre 19 y 64 años con condiciones médicas subyacentes que los ubican en un mayor riesgo de enfermedad neumocócica seria:

- enfermedades cardíacas crónicas, incluyendo insuficiencia cardíaca crónica y cardiomiopatías (excluyendo hipertensión),
- enfermedad pulmonar crónica (EPOC, enfisema, asma),
- diabetes mellitus,
- tabaquismo,
- alcoholismo,
- enfermedad hepática crónica (cirrosis),
- implantes cocleares,
- fistulas de líquido cefalorraquídeo.

La Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene incorpora dentro de las recomendaciones de vacunación antineumocócica en adultos al grupo de las enfermedades crónicas del corazón: cardiopatía isquémica que requirió tratamiento, cardiopatía congénita, hipertensión con complicaciones cardíacas, insuficiencia cardíaca crónica y valvulopatías.²⁵

La posología consiste en una única dosis de 0,5 ml por vía IM. Como la duración de la inmunidad se estima en 5 años, se recomienda la revacunación con una única dosis de PPSV23 en aquellos pacientes con alto riesgo de padecer una infección por neumococo que recibieron la primera dosis de vacuna 5 años antes.

Los estudios observacionales, según la revisión sistemática realizada por la *Cochrane Collaboration*, concluyen que la efectividad de la vacuna neumocócica 23-valente es del 53% (IC95%: 41-63) para la prevención de las formas invasivas, pero no se puede estimar su efecto sobre las neumonías.²⁶

Entre las principales limitaciones de la vacuna 23-valente podemos mencionar:

- La vacuna produce una inmunidad de corta duración: 3 a 10 años, lo que genera la necesidad de revacunación en personas de alto riesgo.
- Ausencia de memoria inmunitaria. Los polisacáridos son antígenos reconocidos por el sistema inmunitario median-

te las inmunoglobulinas de superficie de los linfocitos B, sin intervención de las células T. El linfocito B estimulado desarrolla una respuesta primaria, que se caracteriza por una producción lenta de anticuerpos con escasa avidéz y afinidad por el antígeno. Tras el contacto del linfocito B con el antígeno no queda ningún recuerdo en el sistema inmunitario y, ante un nuevo contacto con el mismo antígeno, se producirá en el mejor de los casos una respuesta similar a la inicial.²⁷

Inducción del fenómeno de tolerancia inmunitaria o hiporrespuesta con las revacunaciones. La respuesta inmune a la revacunación frente a la mayoría de los serotipos es inferior a la observada después de la primo vacunación. Por lo tanto, la segunda dosis de la vacuna no se considera un refuerzo.²⁸

No actúa sobre la colonización nasofaríngea, factor fundamental en la epidemiología de las infecciones neumocócicas. Por lo tanto, no confiere protección significativa frente a las infecciones neumocócicas de la mucosa, ni frente a la disminución de cepas de neumococo resistentes a los antibióticos.²⁹

Recientemente, la agencia de salud estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA), la europea *European Medical Agency* (EMA) y la argentina Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica (ANMAT), han aprobado el uso de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (PCV13) en mayores de 50 años. Esta decisión se tomó en base a datos clínicos de inmunogenicidad y seguridad obtenidos en más de 6.000 adultos de entre 50 y 95 años.³⁰ Los estudios de inmunogenicidad demuestran su superioridad para 8 serotipos compartidos entre la vacuna polisacárida 23-valente y la PCV13, comparable para los otros 4 y superior para el 6A sólo presente en la PCV13. Se aguardan los resultados de los estudios de eficacia (Estudio CAPITA) para terminar de definir las recomendaciones para su uso en este grupo. Este ensayo clínico que actualmente se está llevando a cabo en Holanda, tiene como objetivo primario evaluar la eficacia de la PCV13 frente a la neumonía neumocócica causada por los serotipos vacunales y frente a la enfermedad neumocócica invasiva como objetivo secundario de evaluación. Incluirá más de 85.000 sujetos y sus resultados se esperan para el corriente año.

La vacuna polisacárida conjugada de 13 serotipos tiene la misma concentración y composición antigénica que el preparado pediátrico. Es una solución estéril de sacáridos de antígenos capsulares de los 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* conjugados con la proteína transportadora CRM₁₉₇. La tecnología de conjugación ha demostrado inducir en el sujeto vacunado una respuesta inmune T-dependiente que permite mejorar la respuesta inmune y generar memoria inmunológica en comparación con las vacunas de polisacáridos no conjugados.³¹ Las vacunas antineumocócicas conjugadas generan respuestas de anticuerpos en las mucosas (IgA), disminuyendo

la colonización nasofaríngea por los serotipos presentes en la vacuna, por reducirse la circulación de neumococos, y produciéndose una inmunidad de grupo que dificulta la adquisición de nuevos portadores y de futuros enfermos.^{32,33} Los estudios permiten concluir que la administración inicial de PCV13 genera memoria inmune que potencia la respuesta a una segunda dosis de vacuna (PCV13 o PPSV) induciendo lo que se conoce como efecto *booster* o de refuerzo.^{34,35}

Otro efecto potencial de este tipo de vacuna es la disminución de la enfermedad causada por *S. pneumoniae* resistente a los antibióticos.

Por otra parte, se desconoce aún el impacto clínico de la vacunación rutinaria con PCV13 en niños sobre la incidencia de neumonía neumocócica causada por los serotipos de esta vacuna en los adultos. Luego de que comenzó la vacunación sistemática en niños en el año 2000, con la vacuna conjugada 7-valente (PCV7), se observaron reducciones sustanciales en la incidencia de la enfermedad neumocócica en adultos, causada por los serotipos contenidos en la vacuna. Este hallazgo se explica por el efecto rebaño que se produce al disminuir la circulación de los serotipos vacunales del neumococo como consecuencia de la vacunación de los niños.³⁶ Esta vacuna ha demostrado un adecuado perfil de seguridad. La mayoría de los efectos son leves, en el sitio de aplicación de la vacuna. Se han reportado casos de fiebre, gastroenteritis, diarrea, vómitos y faringitis que no superan el 7% de las dosis aplicadas. Se administra por vía intramuscular (**Tabla 1**).

CONCLUSIÓN

Existe evidencia consistente entre la asociación de enfermedad respiratoria y enfermedad cardiovascular, ya sea producida por el virus de la influenza o el neumococo. Si bien existen escasos ensayos clínicos aleatorizados sobre la efectividad clínica de la inmunización en prevención cardiovascular, el perfil de seguridad de las vacunas y los estudios de costo-efectividad han permitido que las sociedades científicas y las agencias de salud nacionales e internacionales recomienden fuertemente la incorporación de la inmunización en los pacientes con enfermedad cardiovascular crónica. Sin embargo, esta intervención está muy alejada de la práctica cardiológica habitual. Una encuesta reciente realizada en nuestro país dirigida a jóvenes miembros del Consejo Nacional de Residentes de Cardiología (CONAREC), demostró un importante desconocimiento de la eficacia y las indicaciones de la vacuna antineumocócica y, por ende, una baja tasa de su indicación.³⁷ El 82% consideró la vacuna moderada o altamente efectiva en reducir la enfermedad neumocócica invasiva, pero el 58% de los que completaron la encuesta desconocía las recomendaciones aceptadas para la vacuna antineumocócica y el 54% no había indicado vacunación a sus pacientes en el último año. Sólo el 31% consideraba que la inmunización era efectiva en pacientes de alto riesgo para prevenir las complicaciones cardiovasculares. Esta particular resistencia de los cardiólogos a

incorporar la inmunización como una estrategia asistencial ha sido observada en otros países de América Latina.³⁸

La falta de convicción del médico ha sido reconocida como una de las principales causas responsables de la pérdida de

oportunidad de vacunación. Por tanto, la identificación de las barreras que permitan trasladar las recomendaciones en acción constituye un insoslayable desafío para la comunidad médica en general y para la cardiológica en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sosa Liprandi MI, Harwicz PS, Sosa Liprandi A. Causas de muerte en la mujer en los últimos 23 años en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:297-303.
2. Fuente Estadísticas Vitales. Ministerio de Salud. www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro54.pdf. Consultado el 10/07/2013.
3. Warren-Gash C, Smeeth L, Ayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:601-610.
4. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher D. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010;10:83-92.
5. Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J* 2004;31:4-13.
6. Spenser FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1226-1233.
7. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice data-base. *Eur Heart J* 2008; 29: 96-103.
8. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:1467-1471.
9. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and match control patients. *Am J Cardiol* 1984;53:481-482.
10. Clayton TC, Capps NE, Stephens NG, Wedzicha JA, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of myocardial infarction. *Heart* 2005;91:1601-1602.
11. Mattila KJ. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 1989;225:293-296.
12. Abinader EG, Sharif DS, Omary M. Inferior wall myocardial infarction preceded by acute exudative pharyngitis in young males. *Isr J Med Sci* 1993;29:764-769.
13. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611-2618.
14. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J* 2008;29:96-103.
15. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with Community-Acquired Pneumonia. *Circulation* 2012;125:773-781.
16. Gurfinkel EP, Leon 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.
17. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011;32:1730-1735.
18. Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation* 2003;108:2730-2736.
19. Davies MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *Circulation* 2006;114:1549-1553.
20. Werner N, Bohn N. Cardiovascular disease prevention-risk assessment and management: influenza vaccination in cardiovascular disease. *E-Journal of Cardiovascular Practice* 2005; 4 (8). http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volum_4/pages/vol4n8.aspx, consultado el 13/07/2013.
21. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischemic events in coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29:1350-1358.
22. Hung FN, Leung AYM, Chu DWS, Leung D, Cheung T, Chan CK, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010;51:1007-1016.
23. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high risk patients. A meta-analysis. *JAMA* 2013;310:1711-1720.
24. Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina 2012. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud. <http://www.ms.gov.ar/pronacei/index.php/equipos-de-salud/normas>. Acceso abril 2013.
25. Domínguez V, Arrazola P, Campins M, Chamorro J, de Diego J, Fenoll A, et al. Recomendaciones de Vacunación Antineumocócica en el Adulto por Indicación Médica. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. www.sempsp.com/sempsp/index.php. Acceso Julio 2013.
26. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23; (1) CD000422. Review.
27. Centers for disease Control. Recommendation of the immunization practices advisory committee (ACIP) polysaccharide vaccine for prevention of Haemophilus influenzae type b disease. *MMWR* 1985; 34 (15): 201-205.
28. WHO. www.who.int/immunization/PPV23 Additional summary duration protection revaccination. pdf. Acceso Diciembre, 2013.

29. Shapiro ED, Berg AC, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide pneumonia. *N Eng J Med* 1991;325:1453-1460.
30. Prevenar 13®. Ficha técnica.
31. Lazarus R, Clutterbuck E, Ly-Mee Yu, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide. Vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis* 2011;52(6):736-742.
32. Klugman KP. Eficacia y efectividad de las vacunas antineumococicas conjugadas. En: De Quadros CA (editor). *Vacunas: Prevención de enfermedades, protección de la salud*. Washington: OPS-OMS; 2004. p. 114-118.
33. Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution. Implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2002;35:547-555.
34. Jackson L, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen K, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine naïve adults, 50-64 years of age. En: 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Milano, 7-10 May 2011.
35. Makela PH, Kayhty H. Evolution of Conjugate Vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2002;1:399-410.
36. Pilišvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32-41.
37. Zaidel E, Cacia S, Pérez G y cols. Vacuna antineumocócica. Encuesta nacional de jóvenes cardiólogos. XXXI Jornadas Inter-Residencias de Cardiología 2011. Córdoba. Revista CONAREC 2013, en prensa.
38. Andrade Martins W, Dominguez Ribero M, Brandao de Oliveira L Barros Lda S, Jorge AC, Santos CM, et al. Vacunación contra influenza y neumococo en la insuficiencia cardíaca. Una recomendación poco aplicada. *Arq Bras Cardiol* 2011;96:240-245.