

## INMUNIZACIÓN PARA INFLUENZA Y NEUMOCOCO EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

MARÍA INÉS SOSA LIPRANDI<sup>1</sup>, ÁLVARO SOSA LIPRANDI<sup>1</sup>, ALBERTO FERNÁNDEZ<sup>2</sup>, DANIEL STECHER<sup>3</sup>, PABLO BONVEHÍ<sup>4</sup>, MARÍA TERESA VERÓN<sup>1</sup><sup>1</sup>Sanatorio Güemes, <sup>2</sup>Instituto Modelo Quilmes, <sup>3</sup>División Infectología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, <sup>4</sup>Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La relación entre las infecciones respiratorias producidas por el virus de la influenza y el neumococo y los eventos cardiovasculares motivaron la reunión de un grupo interdisciplinario (cardiólogos, clínicos e infectólogos), con el objeto de analizar la evidencia entre la asociación de estos fenómenos y el rol de las estrategias de inmunización en la prevención de la enfermedad cardiovascular. El presente documento sintetiza las conclusiones del grupo de trabajo. El análisis de revisiones sistemáticas sugiere una evidencia consistente entre la infección por influenza y 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 enfermedad cardiovascular crónica.

**Palabras clave:** vacunas, influenza, neumonía neumocócica, infarto agudo de miocardio, prevención cardiovascular

**Abstract** *Influenza and pneumococcal immunization in cardiovascular prevention.* A group of interdisciplinary experts (cardiologists, clinicians, infectologists met with the purpose of analyzing the evidence revealed by the relationship between respiratory diseases caused by influenza, pneumococcal diseases and cardiovascular events, and the role played by immunization strategies applied in cardio-vascular prevention. The present statement summarizes the conclusions reached by the expertise of the aforementioned professionals. Systematic revisions imply consistent evidence that influenza and pneumococcal infection lead to 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, reducing operating expenses and safety profile of the vaccines, scientific societies, national and international government health agencies strongly recommend incorporating immunization programs in those patients with chronic cardiovascular disease.

**Key words:** vaccines, influenza, pneumococcal pneumonia, acute myocardial infarction, cardiovascular prevention

La relación entre las infecciones respiratorias producidas por el virus de la influenza y el neumococo y los eventos cardiovasculares motivaron la reunión de un grupo interdisciplinario (cardiólogos, infectólogos y clínicos), con el objeto de generar una amplia discusión sobre la evidencia que permita analizar la asociación entre estos fenómenos y el rol de las estrategias de inmunización en la prevención de la enfermedad cardiovascular. El presente documento sintetiza las conclusiones de las reuniones llevadas a cabo por el grupo de trabajo en julio de 2012 y en abril de 2013 en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

En los últimos 25 años las enfermedades cardiovasculares han sido la primera causa de muerte en nuestro país, ocupando las enfermedades respiratorias el tercer lugar, luego de la mortalidad por tumores<sup>1</sup>. Este comportamiento es similar en el resto de América Latina, donde las enfermedades respiratorias ocupan un lugar destacado como causa de muerte, contrariamente a lo que sucede en los países más desarrollados como EE.UU. (más avanzados en su transición epidemiológica) donde ocupan el sexto lugar. Sin embargo, mientras las tasas de mortalidad cardiovascular en Argentina han mostrado un

Recibido: 14-VIII-2013

Aceptado: 26-III-2014

**Dirección postal:** Dra. María Inés Sosa Liprandi, Servicio de Cardiología, Sanatorio Güemes, Francisco Acuña de Figueroa 1240, 1180 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4959-8392

e-mail: misosaliprandi@fsg.org.ar

**Lista de participantes por orden alfabético:** Pablo Bonvehí, Carlos Canet, Bernardo De Diego, Enrique Fairman, Alberto Fernández, Rolando Mónaco, Amalia Robilotte, Marcelo Rodríguez, Angela Romero, Alejandro Schejtman, Ariel Sosa, María Inés Sosa Liprandi, Alvaro Sosa Liprandi, Daniel Stecher, María Teresa Verón, Ezequiel Zaidel

descenso sostenido del 38% en este período, las tasas de mortalidad por enfermedades respiratorias han sufrido un incremento del 85%, más manifiesto desde mediados de la década del los 90. Esto adquiere relevancia en el contexto de la interacción entre ambos grupos de enfermedades.

Por otra parte, ambas entidades comparten características demográficas similares, ya que las enfermedades respiratorias presentan la mayor mortalidad en los grupos de edad avanzada, particularmente vulnerables a partir de los 65 años. De la misma manera, la mortalidad por enfermedades cardiovasculares aumenta dramáticamente a partir de los 55 años para ambos géneros<sup>2</sup>. La dimensión de esta problemática es mayor aún si consideramos que desde 1950 la expectativa de vida en nuestro país se ha prolongado significativamente (de 63 a 77 años entre 1950 y 2008). Finalmente, el crecimiento poblacional de adultos mayores en Latinoamérica, particularmente más allá de los 65 años, ha aumentado de manera sustancial<sup>3, 4</sup>.

### El problema. Aplicación de las normas de inmunización en cardiología

En una publicación reciente, Andrade Martins y col. observaron que la frecuencia de vacunación contra influenza y neumococo en pacientes con insuficiencia cardíaca en el área pública del municipio de Teresópolis, Brasil, entre 2004 y 2006 era muy escasa<sup>5</sup>. La indicación de ambas vacunas en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca y cardiomiopatías fue del 15,3%. Además, refirieron que los pediatras y neumólogos prescribían más vacunación comparada con cardiólogos y generalistas, quienes atienden la mayor parte de los pacientes con insuficiencia cardíaca, evidenciando una falta de incorporación de esta práctica en los diferentes niveles de atención.

Por otra parte, una encuesta nacional dirigida a jóvenes, miembros del Consejo Nacional de Residentes de Cardiología (CONAREC) de la Argentina, realizada entre enero y abril de 2011, demostró un importante desconocimiento de la eficacia y las indicaciones de la vacuna antineumocócica y, por ende, una baja tasa de indicación de la misma<sup>6</sup>. El 82% consideró la vacuna moderada o altamente efectiva en reducir la enfermedad neumocócica invasiva; sin embargo, 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. Solo el 31% consideraba que la inmunización era efectiva en pacientes de alto riesgo para prevenir las complicaciones cardiovasculares.

De estos estudios surge que la recomendación o prescripción de inmunización queda por fuera de lo que habitualmente los profesionales perciben como una actividad central de la práctica cardiológica.

### Análisis de la evidencia

#### *Asociación entre infección por influenza y neumonía e infarto agudo de miocardio o muerte cardiovascular*

En una revisión sistemática, Warren-Gash y col. analizaron la asociación entre infección por influenza e infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte cardiovascular, incluyendo el efecto protector contra eventos cardiovasculares aportados por la vacuna<sup>7</sup>. En el análisis fueron incluidas 42 publicaciones de 39 estudios. Globalmente, los coeficientes sugieren una correlación moderada o fuerte entre los estudios ecológicos incorporados<sup>8-23</sup>. Cinco estudios observacionales hallaron asociaciones estadísticamente significativas entre infecciones respiratorias agudas recientes e infarto agudo de miocardio con *odds ratios* y *rate ratios* en un rango de 2.1 (95% IC 1.4-3.2) a 4,95 (IC 4.43-5.30)<sup>24, 25</sup>. Tres de estos estudios también describieron una tasa de IAM más elevada en los días inmediatamente posteriores a una infección respiratoria con un gradiente decreciente en la tasa de incidencia de IAM a medida que se alejaba del evento respiratorio agudo<sup>24-26</sup>.

En síntesis, los autores hallaron una evidencia consistente entre la influenza como desencadenante IAM y la muerte cardiovascular.

En otra publicación reciente, Warren-Gash y col. observaron una fuerte asociación entre la incidencia de influenza en la comunidad y las hospitalizaciones y muertes relacionadas con IAM, en regiones con climas más rigurosos como Inglaterra y Gales (IRR, 1051; IC 95% 1043-1058,  $p < 0.001$ ) y climas subtropicales como Hong Kong (IRR, 1077; IC 95%, 1013-1145) luego de ajustar por factores confundidores relevantes, ambientales y estacionales<sup>27</sup>.

Globalmente, hasta el 5.6% de las muertes asociadas con IAM en Hong Kong y el 3.4% en Inglaterra y Gales fueron atribuidas a influenza, en dos ámbitos con factores climáticos contrastantes.

Recientemente, Vicente Corrales Medina y col. publicaron el primer estudio prospectivo sobre 5 cohortes de pacientes en 4 instituciones médicas de EE.UU. y una de Canadá. El objetivo fue establecer 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)<sup>28</sup>. El grupo A presentó un 26.7% de complicaciones cardiovasculares: 66.6% insuficiencia cardíaca, 22.1% arritmias y 3.6% IAM. El grupo B presentó un 2.1% de complicaciones cardiovasculares: 65% insuficiencia cardíaca y 35% arritmias. Entre los pacientes hospitalizados el 55.2% tuvo las complicaciones cardiovasculares el primer día de la internación, mientras que el 89.1% tuvieron el primer evento dentro de la primera semana del enrolamiento. Un tercio de esta población carecía de

antecedentes cardiovasculares previos. En este estudio el desarrollo de complicaciones cardíacas se asoció con un incremento sustancial (60%) en el riesgo de muerte a 30 días, aun luego de ajustar por el escore de Índice de Gravedad de la Neumonía. Es decir que las complicaciones cardiovasculares tuvieron un efecto independiente en la mortalidad a corto plazo. 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.

Las infecciones respiratorias agudas y los eventos cardiovasculares parecerían cumplir con los principios de causalidad elaborados por Sir Austin Bradford Hill en 1965 que otorgan sustento a esta hipótesis<sup>29</sup>. Las infecciones respiratorias agudas se asocian con un incremento significativo en el riesgo de síndromes coronarios agudos (fuerza de la asociación)<sup>13, 17, 24-26, 30, 31</sup>. Este incremento en el riesgo es transitorio y más elevado en los días subsiguientes luego de la infección (relación temporal)<sup>24, 25, 30</sup>. Estos hallazgos son consistentes en estudios que involucran diversas poblaciones, realizados por diferentes investigadores y que utilizan distintos diseños y análisis estadísticos (consistencia)<sup>13, 17, 24-26, 31</sup>. La posibilidad de que las infecciones respiratorias agudas desencadenen un síndrome coronario agudo, concuerda con el conocimiento científico existente ya que ambas condiciones tienen un patrón estacional (picos invernales)<sup>32</sup>. Ambas entidades clínicas tienden a ocurrir en poblaciones con características similares (adultos mayores, pacientes con condiciones respiratorias o cardíacas crónicas, pacientes fumadores, diabéticos, etc.) y también comparten mecanismos fisiopatológicos en los sistemas inmunológico, de la coagulación y vascular (coherencia). Las infecciones agudas pueden generar otros eventos vasculares (por ejemplo accidente cerebrovascular) de manera análoga a los síndromes coronarios agudos<sup>25-33</sup>. De forma similar, los síndromes coronarios agudos pueden ser desencadenados por otras exposiciones (polución ambiental, ejercicio intenso, actividad sexual, estrés emocional, etc.) de manera análoga a las infecciones respiratorias (analogía)<sup>34-38</sup>. Los mecanismos por los cuales las infecciones respiratorias pueden desencadenar síndromes coronarios agudos tiene sentido biológico (plausibilidad biológica). Existe mayor riesgo de síndrome coronario agudo luego de una infección del tracto respiratorio en relación a las infecciones del tracto urinario y en el caso de la neumonía el riesgo se eleva aun más cuando la infección es más severa o tiene una evolución complicada (gradiente biológico)<sup>25, 39</sup>. Dos ensayos clínicos aleatorizados sugieren que la vacunación para influenza disminuye el riesgo de síndromes coronarios agudos (evidencia experimental)<sup>40, 42</sup>.

#### *Evidencia para recomendar las vacunas en pacientes con enfermedad cardiovascular*

Los estudios publicados en los últimos 15 años sugieren que la vacunación para influenza y neumococo reduce el riesgo de síndromes coronarios agudos. Cuatro estudios retrospectivos encontraron una reducción en la tasa de síndromes coronarios agudos en pacientes que habían recibido vacunación para influenza<sup>25, 43-46</sup>. En uno de ellos, que incluyó casi 300 000 pacientes, la vacunación para influenza en la población mayor de 65 años se asoció con una reducción sustancial en el riesgo de hospitalización por enfermedad cardíaca (19% de reducción para ambos períodos observados: 1998-1999 y 1999-2000) y cerebrovascular (16% y 23% respectivamente). Además se asoció con una reducción de hospitalización por neumonía o influenza de 32% y 29% y con una reducción de la mortalidad de toda causa de 48% y 50% respectivamente. Los datos fueron consistentes en todos los subgrupos analizados<sup>46</sup>. Tres estudios retrospectivos de pequeñas dimensiones obtuvieron resultados contradictorios<sup>47-49</sup>.

Dos ensayos clínicos, aleatorizados y prospectivos, sugieren una reducción significativa del riesgo de eventos coronarios en los pacientes que recibieron vacunación para influenza. El primero de ellos, publicado por Gurfinkel y col. incluyó 301 pacientes (200 con infarto agudo de miocardio y 101 con indicación de angioplastia transluminal coronaria programada) que fueron asignados al azar a recibir vacuna para influenza (grupo intervención) o continuar solo con el tratamiento habitual (grupo control)<sup>40</sup>. 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: re-hospitalización, muerte cardiovascular e infarto de miocardio (22% vs. 37%, RR 0.59 [0.40-0.86]; p = 0.004). Estos hallazgos fueron particularmente significativos en la población con infarto de miocardio. Recientemente, Promminkul y col. encontraron resultados similares en una población de 442 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)<sup>42</sup>. En esta experiencia 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 sobre pacientes con SCA y tratamiento médico óptimo, aquellos que fueron vacunados tuvieron una reducción del riesgo absoluto de eventos de casi un 10%. Dicho de otro modo, la vacunación para influenza pudo evitar 1 evento cardiovascular mayor por cada 10 pacientes inmunizados.

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  $\beta$ -bloqueantes y estatinas en prevención secundaria<sup>50</sup>. Estos resultados, junto al excelente perfil de seguridad de la vacuna encontrado en este y otros estudios, condujeron 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<sup>51-52</sup>.

En 2008 el estudio FLUCAD no halló reducción de eventos cardiovasculares en el grupo de pacientes asignados a recibir la vacuna para influenza<sup>41</sup>. Sin embargo, cuando se consideraron las hospitalizaciones por eventos isquémicos al año, se observó una tendencia a la reducción de eventos en el grupo que recibió la intervención (6.02% vs. 9.97%, HR 0.54 [0.29-0.99],  $p = 0.047$ ). Estos resultados 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 el estudio FLUCAD el 55.4% de los pacientes eran ambulatorios con angina crónica estable, y solo el 12.8% tenían 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.

Un estudio de cohorte, prospectivo, realizado en Hong Kong entre 2007 y 2009 sobre más de 36 000 pacientes ambulatorios, evaluó el impacto de la estrategia de doble vacunación para neumococo e influenza comparándola con grupos de pacientes no vacunados o que recibieron una de las dos vacunas<sup>53</sup>. Los pacientes tenían más de 65 años y al menos una condición crónica: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes, accidente vascular cerebral, enfermedad renal o hepática crónica, o cáncer. El grupo de pacientes que recibieron doble esquema (vacuna neumocócica polisacárida 23-valente más vacuna para influenza trivalente) comparado con los pacientes no vacunados presentaron una reducción significativa de hospitalización por accidente vascular isquémico (-33%), cardiopatía isquémica (-35%), IAM (-48%), insuficiencia cardíaca (-19%), admisiones hospitalarias en unidad coronaria (-41%) y terapia intensiva (-55%), y mortalidad global (-35%). También se observó una reducción en hospitalizaciones por neumonía, neumonía neumocócica, EPOC, asma e influenza. Este estudio prospectivo demuestra el efecto aditivo de ambas vacunas sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular a corto y a largo plazo.

El efecto protector del doble esquema de vacunación probablemente está relacionado con la prevención de una infección aguda, la cual puede precipitar tanto una respuesta inflamatoria sistémica como local a nivel de las arterias coronarias. Como ya fue mencionado, un estudio

retrospectivo de serie de casos demostró que la infección sistémica del tracto respiratorio se asocia con un incremento transitorio en el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebro-vasculares durante los tres primeros días de la infección<sup>25</sup>. Una revisión reciente del rol de las infecciones agudas como desencadenantes de síndromes coronarios agudos ha sugerido que la asociación es compleja y multifactorial<sup>43</sup>. Esto probablemente sea la consecuencia de un incremento en la actividad inflamatoria, que genera condiciones protrombóticas, estrés biomecánico en las arterias coronarias y disrupción de una lesión coronaria pre-existente con exposición de material trombogénico subyacente. Es decir, que las condiciones creadas por una infección aguda pueden precipitar la disrupción de una placa coronaria pre-existente y luego una lesión coronaria trombótica. La naturaleza oclusiva del trombo (total vs. parcial), el grado de estenosis, la presencia de vasoconstricción, la presión de perfusión coronaria y el balance metabólico miocárdico determinarán la evolución del síndrome coronario agudo.

Tanto el virus de la influenza como el *Streptococcus pneumoniae* son responsables de estas infecciones agudas, especialmente en adultos mayores. Un estudio sobre 34 000 autopsias demostró que, durante una epidemia de influenza, se observó una asociación con un incremento de un 30% de muertes por enfermedad coronaria confirmadas por autopsia<sup>17</sup>. Por otra parte, los pacientes con neumonía debido a *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* tuvieron un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares concomitantes<sup>28, 30, 54</sup>. El mecanismo protector de la inmunización no se conoce exactamente, aunque un estudio de experimentación animal sugirió que los anticuerpos IgM generados por la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente podrían impedir la captación de las LDL oxidadas por los macrófagos debido al mimetismo molecular entre el *S. pneumoniae* y las LDL oxidadas, interrumpiendo el mecanismo de aterosclerosis<sup>55</sup>.

Un estudio prospectivo de casos y controles sobre pacientes considerados en riesgo de infarto de miocardio encontró que dicho riesgo en el seguimiento fue la mitad entre quienes recibieron la vacuna neumocócica, comparado con el grupo control<sup>56</sup>.

#### *Recomendación de vacunación en los ámbitos nacionales e internacionales*

Con base en la revisión de la evidencia, en el año 2006 el *American College of Cardiology / American Heart Association* recomendó la vacunación para influenza como parte de la estrategia de prevención secundaria, en aquellos individuos con enfermedad coronaria y otras enfermedades coronarias ateroscleróticas (Clase I, Nivel de evidencia B)<sup>51, 57</sup>. Este nivel de recomendación se extendió a pacientes con diabetes, una condición frecuente

en pacientes con enfermedad cardiovascular<sup>58</sup>. Un año antes, Werner y Böhm, desde la Sociedad Europea de Cardiología, habían manifestado que existía evidencia convincente sobre el impacto preventivo de esta estrategia en la reducción significativa de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes mayores de 65 años así como en pacientes con condiciones médicas de alto riesgo, incluyendo la enfermedad aterosclerótica<sup>52</sup>.

El *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en EE.UU. también recomendó la vacunación anual para influenza en los adultos con condiciones crónicas (incluyendo enfermedad cardiovascular y diabetes) pero redujo la edad a 50 años<sup>59</sup>. Los argumentos para reducir la edad de vacunación se basaron en que el 29% de estos individuos tienen al menos una condición mórbida asociada que los ubica en una situación de mayor riesgo. El CDC varió el concepto de “altamente sugerida” por el de “recomendación” en este grupo de pacientes.

Las recomendaciones actuales del CDC en cuanto a la vacunación anual, se extienden a todas las personas mayores de 6 meses de edad. Sin embargo puntualiza que cuando el suministro de vacunas sea limitado, los esfuerzos deben centrarse en administrar vacunas a las personas que tienen de 6 meses a 4 años (59 meses), tienen 50 años o más, son portadores de enfermedades crónicas pulmonares (incluyendo asma), cardiovasculares (excepto hipertensión), renales, hepáticas, neurológicas, hematológicas o metabólicas (incluyendo diabetes mellitus), son inmunosuprimidos (incluyendo inmunosupresión causada por medicamentos o por virus de inmunodeficiencia humana), están o estarán embarazadas durante la temporada de influenza<sup>60</sup>.

Estas recomendaciones indicadas 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), reafirman su aplicación en adultos  $\geq$  65 años y en aquellos adultos entre 19 y 64 años con condiciones médicas subyacentes que los ubican en un mayor riesgo de enfermedad neumocócica seria<sup>61, 69</sup> (Tabla 1).

El 30 de diciembre de 2011 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (PCV 13) para la prevención de la neumonía y ENI causada por los serotipos contenidos en esta vacuna en adultos<sup>62</sup>. Se realizó mediante un proceso de aprobación acelerado, que permite a la agencia autorizar productos para enfermedades serias que amenazan la vida, basándose en evidencia reciente sobre “la probabilidad razonable de que la efectividad de un producto produzca beneficio clínico”<sup>63</sup>. La aprobación se basó en estudios de inmunogenicidad que compararon la respuesta de los anticuerpos a la PCV 13 y a la PPSV 23, una vacuna que brinda protección para la ENI pero para la cual no existe

TABLA 1.– *Indicaciones de vacunación contraneumococo en adultos (PPSV23) según las recomendaciones nacionales de vacunación, Argentina 2012*<sup>69</sup>

---

Mayores de 65 años
Enfermedad pulmonar crónica, incluso asma
Enfermedad cardiovascular crónica
Anemia drepanocítica
Síndrome nefrótico
Asplenia funcional o anatómica
Neoplasias hematológicas
Implantes cocleares
Insuficiencia renal crónica
Infección por HIV-SIDA
Fístula de líquido cefalorraquídeo
Trasplante de médula ósea
Hepatopatías crónicas
Tratamiento con corticosteroides a dosis inmunosupresoras
Alcoholismo
Diabetes <i>mellitus</i>
Tabaquismo

---

consenso en cuanto a la protección de la neumonía neumocócica no bacteriémica<sup>61</sup>. No ha sido aún establecido cuál es el nivel de anticuerpos inducidos por la vacuna que se correlaciona con protección para la enfermedad clínica, incluyendo ENI o neumonía neumocócica.

En dos estudios de inmunogenicidad, aleatorizados y multicéntricos realizados en EE.UU. y Europa, los adultos de más de 50 años recibieron una única dosis de PCV13 o PPSV23<sup>64</sup>. La respuesta funcional de los anticuerpos fue medida un mes después de la vacunación utilizando un test de actividad opsonofagocítica (OPA). En adultos de 60-64 años la PCV13 generó un título de anticuerpos (GMTs) por OPA hacia los 12 serotipos comunes a ambas vacunas, que fue comparable o incluso más elevado que la respuesta a la PPSV23. Los anticuerpos generados por la PCV13 en adultos de 50 a 59 años para los 13 serotipos, fueron comparables a los títulos de anticuerpos luego de la administración de la PCV13 en la población de 60 a 64 años. En adultos de 70 años y más que previamente habían sido inmunizados con una dosis única de PPSV23 al menos 5 años antes del enrolamiento, la PCV 13 generó respuestas OPA que fueron comparables o más altas que las producidas por la PPSV23 para los 23 serotipos. Para 10 de los 12 serotipos en común, la respuesta a la PCV13 fue significativamente mayor que la de PPSV23.

La seguridad de la PCV13 fue evaluada en aproximadamente 6000 adultos de más de 50 años ya sea *naïve* o experimentados con PPSV23<sup>64</sup>. La evidencia global de eventos adversos serios reportados dentro del mes de una dosis inicial de PCV 13 o PPSV23 estuvo en el

rango de 0.2 al 1.7%. La tasa de eventos adversos serios entre los grupos de tratamiento fue similar en los estudios que incorporaron pacientes *naïve* o experimentados con PPSV23.

Se requiere aún de mayor evidencia crítica que permita sostener una recomendación para la indicación de vacunación rutinaria con PCV13 en los adultos. No hay hasta el momento datos disponibles de eficacia clínica de la PCV13 contra la neumonía neumocócica en adultos. Como parte del proceso de aprobación acelerado de la FDA, el patrocinador ha aceptado realizar estudios que permitan verificar el beneficio anticipado de la vacuna<sup>63</sup>. Actualmente, en Holanda se está llevando a cabo un estudio en 85 000 personas de 65 años o más, que nunca recibieron PPSV23, para establecer el beneficio clínico de la PCV13 en la prevención de la neumonía neumocócica<sup>65</sup>. Por otra parte, se desconoce aún el impacto clínico de la vacunación con PCV13 en niños sobre la incidencia de neumonía neumocócica causada por los serotipos de esta vacuna en los adultos. Luego que comenzó la vacunación rutinaria 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<sup>66</sup>. Los serotipos de la PCV13 son actualmente los responsables de un tercio de la enfermedad neumocócica invasiva en adultos de 65 años y más. En EE.UU. los sistemas de registro nacionales permitirán monitorear la magnitud del efecto indirecto del programa de la vacunación pediátrica con PCV13 sobre la población adulta. Los resultados del ensayo clínico en Holanda y la extensión de los efectos indirectos del programa de vacunación pediátrica con PCV13 brindaran información crítica que guiará a la ACIP en su recomendación para adultos de 50 años y más. Se espera que esta información esté disponible en los próximos meses.

Con relación a los mecanismos de acción de estas vacunas, la PPSV23 ingresa al organismo para estimular directamente a los linfocitos B, que se diferencian a células plasmáticas liberando anticuerpos de tipo IgM e IgG. Sin embargo, esta respuesta inmune no estimula la producción de células B de memoria, generando además una potencial depleción del *pool* de células B.

La vacuna conjugada exhibe un comportamiento diferente, ya que ingresa al organismo unida a una proteína transportadora, lo cual no sólo estimula a los linfocitos B sino también a los linfocitos T *helpers*. Por ende, la vacuna conjugada no sólo estimula la producción de anticuerpos, sino que además induce la diferenciación a células de memoria (células B de memoria polisacárido-específicas) y genera una respuesta de refuerzo o *booster*, tanto ante

la vacunación como ante la exposición al antígeno natural, reduciendo significativamente la portación nasofaríngea merced a las grandes cantidades de IgG de alta afinidad formada.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de nuestro país aprobó como indicaciones terapéuticas de PCV13 la inmunización activa para prevención de la enfermedad invasiva, neumonías y otitis media aguda causada por los 13 serotipos vacunales del *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños desde las 6 semanas hasta los 5 años de edad, y la inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva y neumonía por los 13 serotipos vacunales de *S. pneumoniae* en adultos de 50 años o más edad.

La Sociedad Argentina de Infectología (SADI), en sus recomendaciones en el año 2010 menciona la vacunación para neumonía e influenza a partir de los 65 años y en la población con enfermedades crónicas cardiopulmonares (incluyendo asma y tabaquismo), metabólicas, hematólogicas, hepáticas o renales independientemente de la edad<sup>67</sup>.

Recientemente, la SADI ha incluido en un documento de actualización la indicación de la vacuna PCV13 en pacientes adultos inmunocomprometidos, con fístula de líquido céfalo raquídeo o implantes cocleares. En todos estos casos, sugiere la combinación de PCV13 y PPSV23, administrando en primer lugar la PCV13 y luego PPSV23, que es la secuencia con que se obtiene la mayor respuesta inmunogénica de acuerdo a los estudios clínicos realizados<sup>64, 68</sup>.

El Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles dependiente del Ministerio de Salud de la Argentina incluyó en el año 2011 en el calendario nacional de vacunación a la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente para todos los niños menores de 12 meses, extendiendo esta indicación hasta los 5 años para los huéspedes con alto riesgo de desarrollar enfermedades invasivas (inmunodeprimidos, comorbilidades respiratorias y cardíacas, fístula de líquido cefalorraquídeo, implantes cocleares, etc.) Para los mayores de 5 años y adultos se encuentra disponible la vacuna polisacárida de 23 serotipos<sup>69</sup>.

La Sociedad Argentina de Cardiología, dentro del Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica, incluye también las vacunas antineumocócica y para influenza como una recomendación de Clase IIa, Nivel de evidencia C<sup>70</sup>. Por otra parte, la Guía Europea para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica 2012, recomienda la inmunización dentro de tópicos generales de cuidado de la insuficiencia cardíaca sin indicar clase ni nivel de evidencia<sup>71</sup>.

En conclusión, si bien existe una fuerte relación causal entre las infecciones respiratorias agudas y los eventos cardiovasculares (cumple con los principios de causalidad

dad), hay escasa evidencia de ensayos clínicos aleatorizados sobre la efectividad clínica de la inmunización en prevención cardiovascular secundaria (3 estudios de influenza y ninguno en enfermedad neumocócica). Debe tenerse en cuenta la dificultad en realizar estudios prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo en el caso de vacunas, para las que existen recomendaciones de las sociedades científicas y los organismos asesores en vacunación. 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 ECV crónica.

Aunque la opinión del paciente es importante en la decisión de vacunación en adultos, la falta de convicción del médico ha sido reconocida como la principal barrera responsable de oportunidades perdidas de vacunación. Por lo tanto, el gran desafío para la comunidad médica es incorporar las recomendaciones a la práctica de atención, llevando la vacunación a la acción tendiente a mejorar la calidad de la asistencia médica y la seguridad de los pacientes.

**Conflicto de intereses:** Pablo Bonvehí: Disertante y participante en *Advisory Boards* para:

Sanofi Pasteur, Novartis, Glaxo Smith Kline, Pfizer. María Inés Sosa Liprandi: Disertante y participante como Investigadora Principal en Ensayos Clínicos para: Novartis, Pfizer, Takeda, Daiichi Sankyo Pharma Development.

Álvaro Sosa Liprandi: Disertante, investigador clínico y participante en *Advisory Boards* para:

Sanofi, Menarini, Pfizer.

## Bibliografía

- 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.
- Fuente: Estadísticas Vitales. Ministerio de Salud. En: [www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro54.pdf](http://www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro54.pdf); consultado el 10/07/2013.
- Kinsella K, He W. *An Aging World 2008*. US Census Bureau, International Population Reports: US Government Printing Office: Washington DC 2009. En: <http://www.census.gov/prod/2009pubs/p95-09-1.pdf>; consultado el 15/07/2013.
- Economic Commission for Latin American and the Caribbean. Latin American and Caribbean; Demographic Centre (CELADE) - Population Division. American and Caribbean: population estimates and projections, 1950-2050. *Demographic Bulletin* 2004; 37: 1-254.
- Andrade Martins W, Dominguez Ribero M, Brandao de Oliveira L, et al. Vacunación contra influenza y Neumococo en la Insuficiencia Cardíaca. Una recomendación poco aplicada. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96: 240-5.
- Zaidel E, Cacia S, Pérez G, et al. Vacuna antineumocócica. Encuesta nacional de jóvenes cardiólogos. *Revista CONAREC*, 2014 (en prensa).
- 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: 601-10.
- Alling DW, Blackwelder WC, Stuart-Harris CH. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968-1976. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 30-43.
- Collins SD. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics. *Public Health Rep* 1932; 47: 2159-79.
- Eickhoff T, Sherman I, Serfling R. Observations on excess mortality associated with epidemic influenza. *JAMA* 1961; 176: 776-82.
- Housworth J, Langmuir AD. Excess mortality from epidemic influenza, 1957-1966. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 40-8.
- Azambuja MI, Duncan BB. Similarities in mortality patterns from influenza in the first half of the 20th century and the rise and fall of ischemic heart disease in the United States: a new hypothesis concerning the coronary heart disease epidemic. *Cad Saude Publica* 2002; 18: 557-66.
- Bainton D, Jones GR, Hole D. Influenza and ischaemic heart disease - a possible trigger for acute myocardial infarction? *Int J Epidemiol* 1978; 7: 231-9.
- Cooper R, Tsong Y, Hoeksema R, et al. Is the recent decline in coronary disease mortality in the United States attributable to lower rates of influenza and pneumonia? *Prev Med* 1980; 9: 559-68.
- Fleming DM, Cross KW, Pannell RS. Influenza and its relationship to circulatory disorders. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 255-62.
- Mackenbach JP, Kunst AE, Looman CW. Seasonal variation in mortality in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 261-5.
- Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J* 2007; 28: 1205-10.
- Marshall RJ, Scragg R, Bourke P. An analysis of the seasonal variation of coronary heart disease and respiratory disease mortality in New Zealand. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 325-31.
- Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, et al. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 492-502.
- Saltykova TS. Influenza morbidity and mortality from cardiovascular and respiratory diseases in elderly patients. *Ter Arkh* 2008; 80: 40-4.
- Scragg R. Effect of influenza epidemics on Australian mortality. *Med J Aust* 1985; 142: 98-102.
- Tillett HE, Smith JW, Gooch CD. Excess deaths attributable to influenza in England and Wales: age at death and certified cause. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 344-52.
- Duda R, Ivan A, Foisor P. Evaluation of the contribution of cardiovascular diseases to the "excess mortality" attributed to influenza in the aged. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1974; 78: 849-55.
- 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.
- Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611-8.
- Meier CR, Jick SS, Derby LE, et al. Acute respiratory tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 1467-71.
- Warren-Gash Ch, Bhaskaran K, Hayward A, et al. Circulating influenza virus, climatic factors, and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong. *J Infect Dis* 2011; 203: 1710-8.

28. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, et al: Cardiac complications in patients with Community-Acquired Pneumonia. *Circulation* 2012; 125: 773-81.
29. Hill AB. The environment and disease: ¿association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.
30. Corrales- Medina VF, Serpa J, Rueda AM, et al. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. *Medicine* (Baltimore) 2009; 88: 154-9.
31. 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: 481-2.
32. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, et al. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1226-33.
33. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infections: recent and emerging concepts. *Lancet Neurol* 2008; 7: 341-53.
34. Peters A, Dockery DW, Muller JE, et al. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103: 2810-5.
35. Peters A, von Klot S, Heier M, et al. Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1721-30.
36. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion –protection against triggering by regular exertion. *N Eng J Med* 1993; 329: 1677-83.
37. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, et al. Triggering myocardial infarction by sexual activity-low absolute risk and prevention by regular physical exertion. *JAMA* 1996; 275: 1405-9.
38. Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S, et al. Cardiovascular events during World Cup soccer. *N Engl J Med* 2008; 358: 475-83.
39. Ramirez J, Alberti S, Mirsaeidi M, et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community- acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 182-7.
40. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, et al. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) study. *Eur Heart J* 2004; 25: 25-31.
41. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29: 1350-8.
42. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, et al. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011; 32: 1730-5.
43. Corrales- Medina VF, Madjid M, Musher D. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 83-92.
44. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 3039-45.
45. Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D, et al. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 674-7.
46. Nichol KL, Nordin J, Mullooly Jet, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 1322-32.
47. Meyers D, Beahm D, Jurisich P, et al. Influenza and pneumococcal vaccination fail to prevent myocardial infarction. *Heart Drug* 2004; 4: 96-100.
48. Jackson LA, Yu O, Heckbert SR, et al. Influenza vaccination is not associated with a reduction in the risk of recurrent coronary events. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 634-40.
49. Heffelfinger JD, Heckbert SR, Psaty BM, et al. Influenza vaccination and the risk of incident myocardial infarction. *Hum Vaccin* 2006; 2: 161-6.
50. Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, et al. Influenza and cardiovascular disease: a new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation* 2003; 108: 2730-6.
51. Davies MM, Taubert K, Benin AL, 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: 1549-53.
52. Werner N, Bohn N. Cardiovascular disease prevention-risk assessment and management: influenza vaccination in cardiovascular disease. *E-Journal of Cardiovascular Practice* 2005; 4. En: <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volum>; consultado el 13/7/2013.
53. Hung FN, Leung AYM, Chu DWS, 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: 1007-16.
54. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 158-65.
55. Binder CI, Horkko S, Dewan A, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nat Med* 2003; 9: 736-43.
56. Lamontagne F, Garant M-P, Carvalho J-C, et al. Pneumococcal vaccination and risk of myocardial infarction. *CMAJ* 2008; 179: 773-7.
57. Smith JC Jr, Allen Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute [published correction appears in *Circulation* 2006; 113: 3847]. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
58. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2006. *Diabetes Care*. 2006; 29: S4-S42.
59. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55: 800]. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-41.
60. CDC: Prevención y control de la influenza estacional con vacunas. Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización-Estados Unidos, 2013-2014. En: <http://espanol.cdc.gov/enes/flu/professionals/acip/persons.htm>; consultado el 28/06/2013.
61. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR* 2010; 59: 1102-6.
62. Licensure of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults Aged 50 years and older. *MMWR* 2012/61 (21); 394-5.
63. Food and Drug Administration. FDA expands use of Prevnar 13 vaccine for people ages 50 and older. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2011. En: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm285431.htm?source=govdelivery>; consultado el 21/05/2013.
64. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) adult indication briefing document: Prevenir 13. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2011. En: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmate>

- rials/ bloodvaccinesandotherbiologics/vaccinesandrelatedbiologicalproducts\_advisorycommittee/ucm279680.pdf*, consultado el 21/05/2013.
65. Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008; 66: 378–83.
  66. Pilišvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32-41.
  67. Stecher D, Vizzotti C. Vacunación en adolescentes y adultos.
  68. En: Actualización de Recomendaciones sobre Vacunas 2010, Comisión de
  69. Vacunas de la Sociedad Argentina de Infectología, pág. 145 Diseño Ribeiro, Buenos Aires, 2011. En: <http://www.sadi.org.ar/recomendaciones.html>; consultado el 24/04/ 2013.
  70. SADI. Comisión de Vacunas. Documento sobre Vacuna Antineumocócica - 2012 Noviembre. En: <http://www.sadi.org.ar/files/VACUNA%20ANTINEUMOCOCICA%20EN%20ADULTOS%20ARGENTINA%20SADI%20Noviembre%202012%20V2.pdf>, consultado el 14/06/2013.
  71. Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina 2012. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud. En: <http://www.msal.gov.ar/pronacei/index.php/equipos-de-salud/normas>; consultado el 05/07/ 2013.
  72. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica. *Rev Argent Cardiol* 2010, 78: 166-81.
  73. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.

- - - -

*El cuerpo se me arruga, es inevitable, pero no el cerebro. Mantén tu cerebro ilusionado y activo, hazlo funcionar y nunca se degenerará.*

Rita Levi-Montalcini (1909-2012)