

Conferencia Destacada, auspiciada por

sanofi pasteur

La división vacunas del Grupo sanofi-aventis

Prevención de la aterosclerosis en la mira de un paradigma fisiopatológico moderno



Enrique Gurfinkel *

Profesor de Medicina, Jefe de la Unidad Coronaria,
Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.



Verónica S. Lernoud *

Fundación Favaloro,
Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares representan el 20% de muertes en el mundo, porcentaje que se eleva al 50% en los países desarrollados. La comprensión actual de la aterosclerosis deriva de una combinación de investigación básica en animales y cultivos celulares, análisis de material obtenido de muestras anatomopatológicas en seres humanos, investigaciones clínicas de pacientes con síndromes coronarios agudos y estudios epidemiológicos de coronariopatías. Mediante la medición de títulos serológicos en el suero de pacientes luego de eventos cardiovasculares, se observó que cuanto mayor es la exposición infecciosa de un paciente, mayor es la extensión de las lesiones ateroscleróticas. Además, se observó que el reconocimiento genético o la inhibición farmacológica de ciertas citoquinas agrava la aterosclerosis en experimentos animales. Otros experimentos animales han tenido éxito al probar el papel protector de las células B en la aterosclerosis a través de inmunidad inducida contra el LDL oxidado y otros epitopes. El mimetismo molecular puede responder a la pregunta de cómo la infección puede desencadenar la vulnerabilidad en lesiones ateroscleróticas previamente estables. El ensayo FLUVACS (FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes) profundizó el debate sobre la prevención de la aterosclerosis mediante la aplicación de la vacuna antigripal. Hasta ahora, los antibióticos no han podido reducir el riesgo cardiovascular, puesto que ensayos recientes no han demostrado una tasa estadísticamente significativa de reducción de riesgo. Habiendo asumido que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria, la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró el rol posible de la vacuna antigripal en prevención secundaria.

Introducción

La aterosclerosis cardiovascular y cerebrovascular es la principal causa de muerte e incapacidad en la población actual. Las enfermedades cardiovasculares son responsables del 20% de las muertes a nivel mundial, elevándose hasta un 50% en los países desarrollados. El impacto de la enfermedad en la productividad de un país se refleja en el rango de edades dentro del cual ocurren la mayoría de los eventos [1].

Además, infecciones como la gripe continúan siendo una amenaza cosmopolita que afecta a más de 600 millones de personas en todo el mundo.

La comprensión actual de la aterosclerosis deriva de una combinación de investigación en animales y cultivos celulares, análisis de lesiones anatomopatológicas de seres humanos, investigaciones clínicas de pacientes con síndromes coronarios agudos y estudios epidemiológicos en poblaciones con coronariopatía [2].

A pesar de los significativos logros en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios agudos, sólo unas pocas estrategias han probado ser altamente efectivas y de este modo merecen un uso generalizado en todo el mundo. Éstas incluyen algunas drogas empleadas solas o en combinación con la revascularización quirúrgica o la angioplastia coronaria transluminal percutánea. Estos compuestos han mejorado el curso clínico de los pacientes. Sin embargo, hemos observado una "meseta" relativa en términos de resultados clínicos, estimulando de este modo la búsqueda de nuevos modelos para explicar la patología de los síndromes coronarios agudos [3,4,5].

Parece haber una correlación entre la exposición del sistema inmunológico humano a las enfermedades infecciosas y el desarrollo de lesiones ateroscleróticas [6].

Entre los mecanismos posibles que pueden explicar esta relación, se han explorado las alteraciones en la hemostasia, la lisis y la agregación plaquetaria. En conjunto estos fenómenos pueden inducir la cascada trombótica y el deterioro endotelial.

El concepto recientemente aceptado de placa vulnerable y de paciente vulnerable, presenta la notable implicancia del reconocimiento de dos aspectos de la enfermedad aterosclerótica. Implica no sólo la existencia de un mecanismo fisiopatológico que predispone a la aterosclerosis, sino también la importancia de un desencadenante que altera una configuración estable de lesión, convirtiéndola en vulnerable.

Estudios recientes se enfocaron en la relación entre la aterosclerosis y las enfermedades infecciosas. La adquisición de este conocimiento nuevo implica que un nuevo paradigma fisiopatológico y terapéutico está emergiendo.

Se ha documentado que la vacuna antigripal reduce la mortalidad en pacientes con edades mayores a 65 años en un 50% y entre los diabéticos hay una reducción del 79% en la ocurrencia de la enfermedad.

En consecuencia, debe intentarse alentar los programas de salud pública a fin de aplicar este conocimiento nuevo como un recurso terapéutico y prevención. Una resolución interesante y llamativa de la OMS amplificó las indicaciones de vacunación antigripal. En la Argentina, expertos en Cardiología, Neurología y Enfermedades Infecciosas se unieron en el Primer Congreso sobre Estrategias de Prevención para las Enfermedades Cardiovasculares a través de la aplicación de la vacuna antigripal.

Fisiopatología de la aterosclerosis

Más de 270 factores se han involucrado en la enfermedad aterosclerótica. Los factores de riesgo clásico capaces de acelerar el proceso de aterosclerosis incluyen: hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, antecedentes familiares y sedentarismo. Los nuevos factores de riesgo aceptados son: hiperhomocisteinemia, lipoproteína (a), *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, Citomegalovirus y *Bacteroides gingivalis*, microalbuminuria, proteína C reactiva, amiloide sérico, leucocitosis, factores protrombóticos [7]. Recientemente se ha descrito una predisposición genética, puesto que se han identificado mutaciones genéticas como MEF2A, ALOX5AP y LGALS2, que a su vez se ha relacionado con un riesgo mayor de eventos asociados a ruptura de placa [7].

La información biológica sugiere la presencia de procesos inflamatorios involucrados en la aterogénesis y en la progresión de las lesiones. Además, la inflamación juega un papel en las complicaciones trombóticas. Los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, el LDL oxidado, el fibrinógeno, la expresión de moléculas de adhesión y factor de necrosis tumoral alfa, no sólo denotan un riesgo mayor de eventos vasculares, sino que también contribuyen a su patogenia.

En pacientes con hipercolesterolemia, el LDL excesivo se infiltra en la pared arterial y es retenido en la íntima, especialmente en sitios sometidos a estrés hemodinámico. Las modificaciones por oxidación y enzimáticas derivan en la liberación de lípidos inflamatorios que inducen a las células endoteliales a expresar moléculas de adhesión de los leucocitos. Las partículas LDL modificadas son captadas por receptores de aseo (scavenger receptors) de los macrófagos, convirtiéndose entonces en células espumosas. La molécula 1 de adhesión vascular-celular (VCAM-1) se expresa en respuesta a la hipercolesterolemia, de manera que los monocitos y los linfocitos portadores de contrarreceptores para la VCAM-1 se adhieren a estos sitios. Más tarde las quemoquinas producidas en la íntima subyacente, las estimulan para migrar dentro del espacio subendotelial. El factor estimulante de la colonia de macrófagos induce a los monocitos que ingresan en la placa a diferenciarse en macrófagos. Este paso se asocia con la expresión de los receptores de reconocimiento de patrones para la inmunidad innata, incluyendo los receptores de aseo y receptores tipo peaje (toll-like receptors) [8].

Se observan efectos similares en las células dendríticas, mastocitos y células endoteliales, que se expresan como receptores tipo peaje. Diversos receptores reconocen las toxinas bacterianas, las proteínas de estrés y patrones de ADN. Además, la proteína humana de estrés por calor 60 y las partículas LDL oxidadas activan estos receptores [2].

La infiltración de células T se observa típicamente en las lesiones ateroscleróticas. Cuando las técnicas de inmunofluorescencia se emplean para identificar selectivamente células CD4+T, se visualiza una predominancia de este tipo celular. Las células CD4+T reconocen los antígenos de proteínas presentados a ellas como fragmentos unidos con moléculas de complejos antigénicos de histocompatibilidad (MHC) de clase II. Mediante las técnicas de clonación, se ha documentado la reactividad de las células CD4+T al LDL oxidado, la proteína de estrés por calor 60 y las proteínas de la Chlamydia en lesiones humanas. Una fuente de células T agresoras naturales prevalece en las lesiones precoces, que reconocen los antígenos lipídicos. Las células CD8+T restringidas por los antígenos MHC clase I, que reconocen los antígenos virales, también están presentes en las lesiones ateroscleróticas. Éstas contienen citoquinas que promueven una respuesta Th1. Las respuestas de anticuerpos y los factores metabólicos también pueden contribuir a una regulación inmune [2].

Una respuesta inmunológica a diversos desencadenantes antigénicos incorpora células B en las paredes de los vasos mientras la placa aterogénica se fragmenta. Las células B juegan un papel protector en la aterosclerosis. Las células B del bazo son inhibitorias particularmente efectivas de la aterosclerosis, puesto que producen anticuerpos contra epitopes con una mimetización cruzada entre moléculas presentadoras de LDL oxidado, membranas celulares apoptóticas y la pared celular del *Streptococcus pneumoniae*. Al reaccionar contra estos antígenos, los anticuerpos producidos por las células B ayudan a eliminar las células muertas y el LDL oxidado de la pared arterial.

Las citoquinas inducidas por la vía de activación Th1 son deletéreas en lo que respecta a la extensión de la enfermedad aterosclerótica. Mientras tanto, la vía Th2 tiene un efecto relativamente protector sobre la enfermedad de la pared arterial; aunque puede asociarse con el desarrollo de aneurismas.

Infección y aterosclerosis

La carga infecciosa aumentaría sustancialmente el riesgo de enfermedad vascular, puesto que cuanto mayor es la exposición infecciosa de un paciente, mayor es la extensión de las lesiones ateroscleróticas. Además, el riesgo de muerte aumenta en forma paralela con la variedad de patógenos infecciosos a los que se expone. Las infecciones crónicas inducen la producción de citoquinas inflamatorias. La mimetización molecular puede ser responsable de una reacción autoinmune contra la pared vascular. Asimismo las citoquinas pueden inducir cambios lipoproteicos que predisponen a la aterosclerosis.

Por ejemplo, las infecciones respiratorias se han asociado con un riesgo aumentado de cardiopatía isquémica y eventos cardiovasculares. Durante los períodos de epidemia de gripe, la muerte por causas cardiovasculares aumenta más del doble. Incluso la muerte causada por insuficiencia cardíaca aumenta 1,8 veces cuando hay infección gripal previa. Los hallazgos serológicos positivos de múltiples organismos

pueden aumentar sustancialmente el riesgo de muerte vascular. Se ha propuesto que los siguientes organismos están relacionados con la patogénesis de la aterosclerosis: *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, el virus de la Hepatitis A, Herpes simple tipo 1 y 2 e infecciones periodontales [9].

Dentro de las placas ateroscleróticas en las arterias coronarias y carótidas se han identificado muchos microorganismos. La invasión directa de la pared vascular puede iniciar una respuesta inflamatoria a través de la activación de linfocitos y macrófagos, la proliferación de células de músculo liso, inhibición de la apoptosis y acumulación de lípidos, disfunción endotelial, efectos procoagulantes y vasoconstricción, expresión de citoquinas y liberación de moléculas de adhesión. Las endotoxinas pueden incluso aumentar la carga lipídica dentro de los macrófagos, contribuyendo con la progresión de la placa aterosclerótica.

Se ha observado una asociación entre la cantidad de muertes vasculares y la presencia de infecciones respiratorias. En invierno la incidencia de infecciones respiratorias y episodios cardiovasculares se eleva significativamente. Las infecciones agudas producen cambios hemodinámicos, activan la cascada de coagulación e inducen fibrinólisis.

Aproximadamente un tercio de los pacientes internados con ACV agudo o evento coronario agudo, presenta historia de infecciones febriles en el mes previo al evento. El virus de la gripe puede desencadenar la progresión de la placa vulnerable.

El Citomegalovirus se encuentra en las paredes de los vasos a lo largo del árbol arterial. El virus Coxsackie altera el metabolismo del colesterol aumentando la captación de LDL oxidado en el músculo liso. El *Mycoplasma pneumoniae* es un patógeno intracelular obligado, pero no pudo probarse en estudios previos una relación entre los títulos de anticuerpos contra este patógeno y el desarrollo de coronariopatía. Saikku [10] observó que los pacientes que sufren infarto de miocardio y angina inestable, presentaban un mayor porcentaje de títulos IgG anti - *Chlamydia pneumoniae* en comparación con controles asintomáticos.

Un Intento de Elucidar el Paradigma de la Fisiopatología

En 1978 el grupo de Fabricants [11] demostró que las gallinas libres de gérmenes e infectadas con el virus herpes, desarrollaban una aterosclerosis similar a la coronariopatía humana. Desde entonces un vínculo entre la infección y la aterosclerosis se ha vuelto una hipótesis notable y desafiante para los investigadores.

Luego de la teoría de Virchow muchos paradigmas previos intentaron responder a la pregunta de la etiopatogenia de la aterosclerosis. La compleja cascada de eventos que conectan el daño endotelial menor con los trombos arteriales oclusivos, ha representado un enigma intrigante para los médicos por décadas.

Los experimentos en animales pueden ayudar a clarificar ciertos pasos en la patogenia de la aterosclerosis, arrojando luz sobre su causalidad. La aterosclerosis y la hipercolesterolemia se desarrollan en ratones de laboratorios manipulados genéticamente para la delección dirigida (targeted deletion) del gen para la apolipoproteína E (ratones *apoE - knockout*) según lo investigaron Dimaguya y cols [12]. La aterosclerosis también se desarrolla en ratones que carecen de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) cuando se los alimenta con una dieta rica en grasas. Cuando se aparean estas dos líneas de ratones, es posible revelar el papel de los mecanismos inmunológicos e inflamatorios en la aterosclerosis. Por ejemplo, la activación de las células T agresoras naturales aumenta la aterosclerosis en los ratones *apoE-knockout*; y la activación de las células CD8+T en los ratones *apoE-knockout* puede causar la muerte de células arteriales y acelerar la aterosclerosis. Además, la marcación genética (gene targeting) o la inhibición farmacológica de la interleucina-10 agrava la aterosclerosis en los ratones hipercolesterolémicos y exacerba la trombosis coronaria.

Como contraparte, la remoción genética de una molécula en el receptor tipo peaje que señala la vía, inhibe la aterosclerosis en los ratones *apoE-knockout*.

Ciertas observaciones elegantes llaman la atención sobre las asociaciones entre el sistema inmune y la

aterosclerosis. Caliguri y cols. [13] notaron que los ratones *apoE knockout* que se habían sometido a esplenectomía habían aumentado la susceptibilidad no sólo a infecciones neumocócicas, sino también a la aterosclerosis agravada. Cuando las células del bazo de los ratones *apoE* ateroscleróticos se transfirieron a ratones jóvenes y deficientes en apoE, se observó una reducción significativa en el desarrollo de la enfermedad. De este modo el experimento indicó la existencia de células B asociadas con una inmunidad protectora durante la aterosclerosis.

Sin embargo, esta información fascinante debería corroborarse en los modelos humanos antes de aplicarse en medicina. Hay pocos ensayos prospectivos, y la mayoría son estudios de casos y controles, susceptibles de parcialidad por factores que pueden causar confusión. Asimismo, puesto que la aterosclerosis es una enfermedad tan cosmopolita con un período prolongado asintomático, es bastante difícil seleccionar controles.

Naghavi y cols. [14] en 1997 analizaron información de registros médicos revisados, y encontraron una reducción en el riesgo de evento coronario agudo en la población que recibía la vacuna antigripal. En forma similar, Lavalle y cols [15] describieron una disminución en la tasa de eventos cerebrovasculares entre los pacientes con la vacuna antigripal en los informes retrospectivos observacionales [9].

En 1998 se documentó un modelo de señalización intercelular entre los linfocitos y los macrófagos a través de la detección de la concentración en suero de la proteína reactiva C y su relación con los títulos de anticuerpos específicos [16].

Durante el invierno de 2001 el ensayo FLUVACS (FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes) [17] se realizó para explorar el sistema inmunológico y los beneficios de la vacunación antigripal en los pacientes con síndrome coronario agudo. Fue el primer ensayo piloto randomizado, prospectivo, multicéntrico, con grupos paralelos y controlados, que probó la hipótesis inmunológica e inflamatoria de la aterosclerosis en humanos. Los análisis comprendieron dos cohortes diferentes de pacientes. Se reclutó un total de 301 pacientes; 151 ingresaron en el grupo de las vacunas en 2001 y 150 integraron el grupo de control. El criterio de inclusión fueron pacientes hospitalizados dentro de las primeras 72h de infarto agudo del miocardio, con infarto de miocardio con o sin supradesnivel del segmento ST; y 101 pacientes con angioplastia/stenting planificados, derivados como el grupo intervencionista. Como resultado del análisis, la incidencia de muerte cardiovascular luego de un año disminuyó significativamente en la población vacunada en comparación con el grupo de control. Además, la hipótesis desafiante de una modulación inmune se reaseguró dos veces, cuando durante el invierno de 2002 los que no habían recibido la vacuna el año previo fueron enviados al grupo de tratamiento en el contexto de coronariopatía estable. Mientras tanto, los que habían sido vacunados la primera vez, se reclutaron en el grupo de control. Mediante el empleo de un modelo estadístico de regresión logística, se detectó un importante efecto benéfico entre los pacientes mayores de 65 años con infarto de miocardio sin supradesnivel ST, y aquellos que tienen un puntaje de alto riesgo de eventos adversos posteriores. En la segunda etapa del diseño, el objetivo combinado de muerte e infarto de miocardio se redujo en el grupo vacunado en comparación con la cohorte de control. Luego de un año de seguimiento se requirieron menos procedimientos de revascularización en el grupo de vacunación. Las conclusiones sugirieron que la respuesta humoral luego del estímulo de vacunación puede reflejar migración de linfocitos B comprometidos [17].

Sobre la base de un mecanismo inmune, diferentes autores se enfocaron en la interacción entre linfocitos y macrófagos desencadenada por estímulos antigénicos como el LDL oxidado. Ciertos antibióticos como los macrólidos, se han empleado como moduladores inmunes en pacientes con un evento coronario agudo con un efecto benéfico que dura más de 1 mes luego de interrumpir la ingesta de la droga.

Los datos del ensayo randomizado con 6 meses de seguimiento de roxitromicina en síndromes coronarios sin onda Q (ROXIS) respaldan la hipótesis de que puede obtenerse una diferencia significativa en la tasa de eventos clínicos con la adición de terapia anti-Clamidia. Un tema importante en este estudio es el potencial efecto antiinflamatorio de los antibióticos macrólidos más allá de su acción antimicrobiana. El

efecto benéfico de los macrólidos en este informe desapareció tan pronto como se interrumpió el uso de roxitromicina [18,19].

Grayson y cols. [20] efectuaron un ensayo randomizado, prospectivo, en el que se asignaron 4012 pacientes con coronariopatía estable documentada para recibir 600 mg de azitromicina o placebo semanalmente por un año. Se siguió a los participantes por un promedio de 3,9 años en 28 centros clínicos por todo Estados Unidos. No hubo reducción significativa del riesgo en el grupo con azitromicina en comparación con el grupo con placebo, con respecto al objetivo primario (reducción de riesgo, 1 por ciento [95 por ciento de intervalo de confianza, 13 a 13 por ciento]). Los resultados no difirieron cuando se estratificó a los pacientes según el sexo, la edad, la condición de tabaquismo, la presencia o ausencia de diabetes mellitus o serología basal para *C. Pneumoniae* [20].

El grupo del estudio PROVE IT-TIMI (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction) que constó de 22 investigadores, reclutó 4162 pacientes que habían sido hospitalizados por síndrome coronario agudo dentro de los 10 días precedentes, y se evaluó la eficacia del tratamiento a largo plazo con gatifloxacina, un antibiótico bactericida conocido por ser efectivo contra la *C. Pneumoniae*, en un ensayo doble ciego, randomizado, controlado por placebo. Los sujetos recibieron 400 mg de gatifloxacina diariamente durante un curso inicial de 2 semanas de terapia que comenzó 2 semanas luego de la randomización, seguidos por un curso de 10 días cada mes durante toda la duración del ensayo (duración promedio, 2 años) o placebo. El objetivo primario fue un compuesto de muerte por todas las causas, infarto de miocardio, angina inestable documentada que requiere reinternación, revascularización (realizada al menos 30 días luego de la randomización) y ACV. No obstante luego del análisis estadístico no se documentó reducción en la tasa de eventos cardiovasculares [21].

Una vez que se publicaron los informes del ensayo FLUVACS, de experimentos animales y de Lavalley y cols [15] y Naghavi y cols [14], la pregunta sobre la fisiopatología se resolvió parcialmente y se aceptó el paradigma inflamación/infección.

En consecuencia, este paradigma inspira un cambio en los recursos terapéuticos y en la prevención. Los avances en la fisiopatología requieren una estrategia de múltiples biomarcadores para establecer el diagnóstico y el pronóstico (marcadores de necrosis: troponina, isoenzima MB de la creatina quinasa, mioglobina; marcadores de inflamación: proteína reactiva C, ligando CD40; marcadores de daño vascular: microalbuminuria, aclaración de creatinina; marcadores de aterosclerosis acelerada; HbA1C, niveles de glucosa; y marcadores de estrés hemodinámico: péptido natriurético cerebral).

La falta de resultados positivos en ensayos sobre el papel de los antibióticos en la aterosclerosis puede explicarse no sólo por el uso de una hipótesis incorrecta, sino también por el hecho de que las dimensiones de las muestras son menores en la mayoría de los ensayos publicados. Sin embargo, ensayos más importantes requieren de inversiones caras. No obstante, el estudio ACES (Azithromycin and Coronary Events Study) y el ensayo PROVE IT-TIMI lidiaron con estos problemas en su diseño del estudio. Incluso cuando la duración del tratamiento se tomó en cuenta en el diseño del estudio, y se consideraron períodos más prolongados de administración de la droga, como 1 año, no se lograron beneficios significativos en los resultados [21]. Las explicaciones pueden involucrar dificultades en la definición del grupo de control, dado que las infecciones como la Clamidia son bastante cosmopolitas. Asimismo, se han detectado estados más precoces de la enfermedad aterosclerótica en muestras arteriales de niños. Aun se pueden mencionar importantes desventajas en el diseño del ensayo, como la demora en comenzar el tratamiento antibiótico luego de la randomización en el ensayo PROVE-IT TIMI. En este ensayo, se administraron antibióticos por dos semanas luego de la randomización, que ocurrió 9 días luego de un evento agudo. En consecuencia, el objetivo evaluado luego de 30 días de la randomización, realmente incluyó sólo 15 días luego del inicio de la administración de la droga; mientras que no se administró ningún tratamiento antibiótico durante la mitad del período de alta recurrencia y eventos fatales en enfermedad cardiovascular. Otra objeción podría ser un bajo poder bactericida de la mayoría de los macrólidos disponibles para la Clamidia. Debería probarse una droga nueva con un mejor perfil bactericida para no incluir la eficacia antibiótica como una variable.

Por lo tanto, admitir estas limitaciones implica no sólo una modesta explicación sino también un desafío para las investigaciones futuras. Además, como la aterosclerosis presenta muchas etapas de evolución, el momento en el que se comienza el tratamiento antibiótico puede implicar que deberían analizarse metas observacionales diferentes en cada etapa, antes de considerar que los resultados son capaces de admitir o descartar una hipótesis en este campo.

Las Implicancias del Nuevo Paradigma

El logro de estos nuevos antecedentes del conocimiento experimental sobre la aterosclerosis, implica la posibilidad de tratamientos más específicos contra los antígenos que intervienen en la "cascada inflamatoria de la aterosclerosis". La inmunosupresión y las drogas antiinflamatorias pueden representar tratamientos prometedores para los síndromes coronarios agudos. La ciclosporina y el sirolimus ya se han empleado para inhibir la proliferación en el músculo liso y la activación de las células T en la angioplastia con stents recubiertos. Las estatinas tienen propiedades antiinflamatorias a través de la inhibición de la formación de ácido mevalónico. Esta molécula y sus productos son intermediarios en la sujeción de lípidos a diversas moléculas intracelulares de señalización; incluyendo aquellas involucradas en la vía de señalización de la división celular y la presentación del antígeno. Además, los niveles reducidos de colesterol en las membranas celulares expuestas a estatinas, pueden interferir con la activación dependiente de antígenos de las células T [2].

La inflamación es la vía final en los síndromes coronarios agudos, y es interesante observar que parece ser independiente de la ruptura de la placa. A la luz del reciente ensayo FLUVACS (Flu Vaccination Acute Coronary Syndrome), el uso de la vacuna antigripal representaría un bloqueo "corriente arriba" del fenómeno inmuno-inflamatorio. La intervención con vacuna antigripal en pacientes con eventos agudos coronarios, puede representar una reducción significativa en la tasa de eventos isquémicos mayores y recurrentes como un costo relativamente bajo para la salud pública.

Sin importar los estímulos, la inflamación siempre está presente y en la actualidad no hay una terapia convencional que se enfoque en este mecanismo crítico.

Una vez que se asumió a la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria, la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró el papel posible de la vacuna antigripal como prevención secundaria. Para lograr la mayoría de los efectos benéficos de este recurso económico y lucrativo, la vacunación se extendió a pacientes con 50 años de edad [23].

El 25 de marzo de 2004, un grupo de expertos argentinos de diversas áreas: Cardiología, Neurología, Infectología y Medicina Interna, se reunieron en el Primer Congreso sobre Estrategias de Prevención para las Enfermedades Cardiovasculares a través de la aplicación de la Vacuna Antigripal. Sus recomendaciones fueron notificadas a las autoridades de salud por el gobierno [24,25].

Recomendaciones internacionales para la vacuna antigripal (Tabla 1)

Personas en alto riesgo de complicaciones de gripe:

- Mayores de 65 años
- Entre 50-65 años
- Niños entre 6-23 meses
- Residentes en instituciones de cuidado crónico
- Adultos con enfermedades respiratorias o cardíacas
- Adultos con enfermedades metabólicas, insuficiencia renal, anomalías de hemoglobina, inmunodeficiencia
- Adolescentes en tratamiento con aspirina
- Mujeres en su segundo o tercer trimestre de embarazo durante la estación de gripe

Personas en alto riesgo de transmitir gripe:

- Trabajadores de la salud
- Familiares de los pacientes en alto riesgo

Otros:

- Cualquier persona dispuesta a reducir el riesgo de la enfermedad
- Trabajadores en servicios públicos
- Personas que viajan (dependiendo del área y la estación)

Tabla 1. Según las recomendaciones del American Committee of Immunizations.

(Disponible en www.who.int/disease/flu/index.html)

Conclusiones

Finalmente cualquier intento de cambiar el aumento de la tasa de daño aterosclerótico en la población, debe tener el respaldo sólido de una teoría probada científicamente. Hasta ahora, la evidencia sugiere que los macrólidos no son útiles para la prevención secundaria, mientras los últimos ensayos con azitromicina y gatifloxacina no pudieron probar un beneficio significativo en la reducción de eventos agudos. Sin embargo, la evidencia de que la infección puede ser un desencadenante que transforma un estado estable en una lesión vulnerable es aun consistente. Los esfuerzos deben enfocarse en detectar mecanismos proaterogénicos (incluyendo vectores virales) y en encontrar criterios más específicos para seleccionar las poblaciones de los estudios cuando se diseñan los ensayos [22]. Como ya se dijo previamente, puesto que la infección es una enfermedad cosmopolita y que la aterosclerosis tiene tantas etapas diferentes en su evolución, definir la población resulta clave para evitar factores que pueden causar confusión.

Además, las decisiones deberían tomarse desde la perspectiva de una solución adaptada a las necesidades actuales y las posibilidades económicas de los países desarrollados. Las soluciones complejas y caras como los stents recubiertos con drogas inmunosupresoras y las estatinas modernas se encuentran más allá del rango de la mayoría de las personas de más de 60 años que dependen de sus jubilaciones para vivir. Desafortunadamente, es en esa edad cuando la aterosclerosis y la gripe representan una asociación más fatal según los trabajos mencionados antes. En consecuencia, la resolución de la OMS parece haber sido completamente planificada siguiendo esta estrategia y considerando la información disponible hasta el momento.

Los temas más importantes en el nivel actual de nuestra comprensión, pueden resumirse de la siguiente manera:

- Aún queda mucho por averiguar sobre la fisiopatología de la aterosclerosis, aunque los ensayos recientes y las técnicas modernas de laboratorio han arrojado luz sobre hipótesis previamente inimaginables.
- Ya se ha comprobado que la inflamación es el mecanismo final involucrado en el desarrollo de la aterosclerosis y la inestabilidad;
- Aunque la infección parece estar sin dudas, vinculada con lesiones ateroscleróticas vulnerables, su papel no puede documentarse fácilmente;
- La infección sigue siendo el objetivo de los intentos futuros de reducir el riesgo aterosclerótico, no sólo a través del tratamiento, sino principalmente a través de las tácticas de prevención. Desafortunadamente, el papel protector de los antibióticos requiere más investigación.
- La política de salud debería tomar en cuenta los hallazgos científicos específicos en este campo y seguirlos de cerca; puesto que la aterosclerosis representa una amenaza para las proyecciones de producción económica, dado el rango de edad de la población afectada.
- La OMS ha dado los primeros pasos hacia la mejora de la prevención secundaria. Su preocupación debe acompañarse con la revisión de cada país de su propia administración de la política de salud. La resolución del Senado Argentino es un buen ejemplo de tal acción.
- Toda la información resumida en este artículo nos muestra que cada intento para comprender una enfermedad y de responder a las necesidades clínicas, requiere un análisis completo e inteligente de las teorías moleculares y fisiopatológicas de la enfermedad;
- La vacunación contra la gripe es un recurso de prevención económico y disponible con antecedentes científicos aceptables.

Bibliografía

1. Debbag R., Flu infection. Risks, complications and prevention, Rev Esp Cardiol, Supl 2004; 4: 3G-6G.
2. Hansson, Göran K. M.D., Ph.D., Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease, N Engl J Med

2005; 352: 1685-95. **

3. Gurfinkel E, Fareed J, Antman E, Cohen M, Mautner B. The rationale for the Management of Acute Coronary Syndromes with Low Molecular Weight Heparins. *Am J Cardiol* 1998; 82: 15L-18L.
4. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811-815.
5. Shomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zizmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-1089.
6. Gurfinkel E, Bozovich G. Chlamydia Pneumoniae, inflammation and the Instability of the Atherosclerotic Plaque. *Atherosclerosis* 1998; 140 Suppl 1: S31-S35.
7. Vilariño J. O., et al, Pathophysiology of acute coronary syndromes, three paradigms for a new dogma, *Rev Esp Cardiol, Supl* 2004; 4: 13G-24G.
8. Moreno PR, Fallon JT. Inflammation in acute coronary syndromes. In: Schultheiss H, Schwimmbeck P, eds. *The Role of Immune Mechanisms in Cardiovascular Disease*. Berlin: Springer, 1997: 213-29.
9. Ameriso S., Ruiz Villamil A., Perez Barreto M., et al, Infection, inflammation and stroke, *Rev Esp Cardiol, Supl* 2004; 4: 7G-12G.
10. Saikku P., Epidemiologic association of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: the initial serologic observation and more. Review. *J Infect Dis*. 2000 Jun; 181 Suppl 3: S411-3.
11. Fabricant C.G., Fabricant J., Litrenta M.M., et al, Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med*. 1978; 148: 335-40.
12. Dimaguya P., Cercek B., Oguchi S., et al, Inhibitory effect on arterial injury-induced neointimal formation by adoptive B-cell transfer in rag-1 knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 644-9.
13. Caliguri G., Nicolettei A., Poirier B., et al, Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest*. 2002; 109: 721-4.
14. Naghavi M., Barlas Z., Siadaty S., et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation*. 2000; 102: 3039-45.
15. Lavalley P., Perchaud V., Gauier-Bertrand M., et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke*. 2002; 33: 513-8.
16. Gurfinkel E., Rozlosnik J., Bozovich G. et al, IgG antibodies to Chlamydia and Mycoplasma infection plus C-reactive protein related to poor clinical outcome in unstable angina, *Arch Inst Mex Cardiol* 1997; 67: 462-8.
17. Gurfinkel E, Leon de la Fuente R., 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: 2143-8. *
18. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck G, Mautner B for the Roxis Study Group. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. *Lancet* 1997; 350: 404-407.
19. Gurfinkel E, Bozovich G, Livellara G, Beck E, Testa E, Mautner B. Antibiotics for the treatment of non Q wave Coronary Syndromes. The Final Report of the ROXIS Trial. *Eur Heart J* 1999; 20: 121-7. *
20. Grayston J. T., Kronmal RA, Jackson LA, et al, Azithromycin for the Secondary Prevention of Coronary Events, *N Engl J Med* 2005; 352: 1637-45*
21. Cannon C. P., Braunwald E, McCabe CH, et al, Antibiotic Treatment of *Chlamydia pneumoniae* after Acute Coronary Syndrome, *N Engl J Med* 2005; 352: 1646-54.
22. Anderson Jeffrey L, M.D, Infection, Antibiotics, and Atherothrombosis — End of the Road or New Beginnings?, *N Engl J Med* 2005; 352; 16, Editorial**
23. Gurfinkel E., The Fluvacs trial in perspective, *Rev Esp Cardiol, Supl* 2004; 4: 25G-34G. **
24. Gurfinkel E. et al, I National Consensus on strategies in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases through the application of anti-flu vaccine, *Rev Esp Cardiol, Supl* 2004; 4: 35G-41G. **
25. Resolution from the Argentina Senate 18/march/2004: Health and Sports.

Bibliografías comentadas

2. Hansson, Göran K. M.D., Ph.D., Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease, *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95. ** Ofrece una revisión atractiva de la teoría de la inflamación sobre la aterosclerosis.

17. Gurfinkel E, Leon de la Fuente R., 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: 2143-8. * Un diseño pionero desarrollado mediante la aplicación de un nuevo enfoque sobre la aterosclerosis.

19. Gurfinkel E, Bozovich G, Livellara G, Beck E, Testa E, Mautner B. Antibiotics for the treatment of non Q wave Coronary Syndromes. The Final Report of the ROXIS Trial. *Eur Heart J* 1999; 20: 121-7. * Un ensayo prometedor que abrió la perspectiva del tratamiento para la aterosclerosis.

20. Grayston J. T., Kronmal RA, Jackson LA, et al, Azithromycin for the Secondary Prevention of Coronary Events, *N Engl J Med* 2005; 352: 1637-45* Un intento de relacionar la infección y la aterosclerosis en la búsqueda de un recurso de tratamiento.

22. Anderson Jeffrey L, M.D, Infection, Antibiotics, and Atherothrombosis — End of the Road or New Beginnings?, *N Engl J Med* 2005; 352; 16, Editorial** Una discusión inteligente sobre los ensayos prometedores sobre la aterosclerosis y sus limitaciones.

24. Gurfinkel E. et al, I National Consensus on strategies in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases through the application of anti-flu vaccine, Rev Esp Cardiol, Supl 2004; 4:35G-41G.** Respalda la importancia del novedoso análisis integral fisiopatológico para la prevención cardiovascular.

- Título de Médico, 1982, otorgado por la Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
- Desde 1982 hasta 1989 desarrollo las residencias de medicina interna y cardiología en el hospital municipal Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina.
- En los años 86 y 88, fue becado para investigación clínica en las universidades de Londres y Cambridge, Reino Unido.
- En 1990 por concurso abierto, ingreso como cardiólogo de planta al Hospital Municipal Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina.
- 1992, fue seleccionado como Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Fundación Favalaro, cargo que ejerce hasta la actualidad.
- En 1995 obtuvo su grado de Ph.D.
- Actualmente es profesor adjunto de Medicina Interna en la Universidad Favalaro y adscripto en la Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
- En 1998 fue honrado por la Asociación Estadounidense de Cardiología como integrante latinoamericano para el programa educacional en esta región sobre infarto agudo de miocardio. Es miembro de varias sociedades científicas internacionales, Fellow del American College of Cardiology y del American Heart Association, como también asesor del consejo científico del ministerio de salud de Holanda.
- Es autor y coautor de más de 100 publicaciones científicas en revistas de arbitraje e indexadas tales como The New England Journal of Medicine, The Lancet, American Heart Journal, American Journal of Cardiology, Circulation, Journal of the American College of Cardiology, Atherosclerosis, Heart, European Heart Journal, Thrombosis & Haemostasis. Es también autor de más de 20 capítulos de libros de texto tanto en inglés como en el idioma español.
- Arbitro de revistas científicas tales como Lancet, JACC, Drugs, Eur Heart J., Circulation, Am J Cardiol, Trombosis and Haemostasis, Atherosclerosis, JAMA, ATVB, Atherosclerosis.
- Ha integrado paneles de expertos para propósitos educacionales y de investigación, promovidos por la Organización Mundial de la Salud, y Francia (INSERM).
- En Mayo de 2002, fue honrado por el Honorable Senado de la Nación Argentina, debido a sus contribuciones en el campo de la investigación cardiológica.
- En Abril de 2003, fue distinguido como uno de los científicos destacados por la "Association for Eradication of Heart Attacks" dependiente de la Comisión de Ciencias y Corazón de la Universidad de Texas, Houston, EUA.
- Desde 2004, forma parte del Editorial Board de las prestigiosas revistas "Nature".
- Sus investigaciones se han focalizado mayormente en el área de la arteriosclerosis coronaria. Algunas contribuciones pioneras tales como la aplicación de heparinas de bajo peso molecular en la enfermedad coronaria, el entendimiento del proceso inmunológico en la arteriosclerosis, y los ensayos con antibióticos en dicha enfermedad le valieron reconocimientos nacionales e internacionales.

- Unidad Coronaria, Fundación Favalaro, Buenos Aires, Argentina.
- Miembro Comité Científico CONAREC 2004.
- Study coordinator Extract TIMI 25.

Publicación: Septiembre 2005

[Tope](#)

Preguntas, aportes y comentarios serán respondidos por el relator o por expertos en el tema a través de la lista de Epidemiología y Prevención. Llene los campos del formulario y oprima el botón "Enviar".

Preguntas, aportes o comentarios:

Nombre y apellido:

País:

Dirección de E-Mail:

Dr. Diego Esandi
Co-Presidente
Comité Científico
[Correo electrónico](#)

Dra. Silvia Nanfara
Co-Presidente
Comité Científico
[Correo electrónico](#)

Prof. Dr. Armando Pacher
Presidente
Comité Técnico/Organizador
[Correo electrónico](#)

©1994-2005  [CETIFAC](#) - [Bioingeniería UNER](#)

[Webmaster](#) Actualización: 23-sep-05