

Vacuna contra el Virus de la *Influenza* y Mortalidad por Enfermedades Cardiovasculares en la Ciudad de São Paulo

Antonio de Padua Mansur, Desidério Favarato, José Antonio F. Ramires

Instituto do Coração (InCor) – HCFMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: La influencia de la vacunación contra el virus de la gripe en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV) es controvertida.

Objetivo: Analizar la mortalidad por ECV antes y después del inicio de la vacunación contra la gripe en la ciudad de São Paulo.

Métodos: Se analizó la mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón (EIC), enfermedades cerebrovasculares (ECbV) y por causas externas (CE) en la población de la región metropolitana de São Paulo con edad ≥ 60 años, antes y después del programa de vacunación contra la gripe. Las estimativas de la población y los datos de mortalidad fueron, respectivamente, obtenidos del Instituto Brasileño de Geografía y Estadística (IBGE; www.ibge.gov.br) y del Ministerio de la Salud (www.datasus.gov.br) para el período entre el 1980 y 2006. Se estimó el riesgo de muerte por el método directo de ajuste, en el que se utilizó la población estándar (mundial) referente al 1960.

Resultados: Las comparaciones entre las inclinaciones de las líneas de regresión resultaron semejantes para las ECbV ($p = 0,931$) y CE ($p = 0,941$), sin embargo, para las EIC ($p = 0,022$), se observó significativa reducción de la línea del período postvacuna cuando comparada con la línea del período prevacuna. El cambio en la tendencia de la mortalidad tras el 1996 fue significativo sólo para las EIC ($p = 0,022$), permaneciendo inalterada para las ECbV ($p = 0,931$) y EE ($p = 0,941$).

Conclusión: La vacunación contra la gripe se asoció a la significativa reducción de la mortalidad por EIC. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(4) : 387-391)

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares / epidemiología, isquemia miocárdica, vacunas contra *influenza*, *influenza* humana.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son las principales causas de muerte en la ciudad de São Paulo. Teniendo en cuenta éstas, las enfermedades isquémicas del corazón (EIC) predominan sobre las enfermedades cerebrovasculares (ECbV). Ambas enfermedades vienen presentando reducción en la mortalidad¹. Las principales causas de esas reducciones son desconocidas. Mejoras en las condiciones socioeconómicas y en el acceso al sistema de salud pueden ser posibles justificativas. La infección por el virus de la influenza está asociada a la mayor mortalidad por ECV²⁻⁵. Desde hace 2006, las directrices de la American Heart Association y de la American College of Cardiology recomiendan la vacunación contra el virus de la influenza en los pacientes con enfermedad aterosclerótica en general⁶. La recomendación es clase I (en la que hay evidencias conclusivas o, ante su falta, el consenso

de que el procedimiento es seguro y útil/eficaz) con nivel de evidencia B (datos obtenidos con base en metaanálisis menos robusta, en un único estudio randomizado o en estudios no randomizados). Esta recomendación fue basada en el hecho de que pacientes con enfermedades isquémicas del corazón están bajo mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares para la gripe⁷. Por su parte, la Sociedad Europea de Cardiología no recomienda la vacunación en pacientes con EIC o insuficiencia cardíaca congestiva, ya que todavía no hay estudios clínicos adecuados⁸. La Sociedad Brasileña de Cardiología también no recomienda la vacunación en la prevención secundaria de las EIC.

Este estudio tuvo por objeto analizar la influencia de la vacunación contra el virus de la influenza en la mortalidad por ECV en la ciudad de São Paulo, en individuos con edad ≥ 60 años, que es el grupo de edad utilizado, desde hace el 1996, en el Brasil para las campañas de vacunación contra la gripe.

Métodos

Se analizó la mortalidad por EIC, ECbV y CE en la población de la región metropolitana de São Paulo en individuos con

Correspondencia: Antonio de Padua Mansur •

Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - Cerqueira César - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: pmansur@cardiol.br, corantonio@incor.usp.br

Artículo recibido el 10/03/09; revisado recibido el 25/06/09;

aceptado el 07/08/09.

≥ 60 años, antes y después del programa de vacunación contra la gripe. Las estimativas de la población y los datos de mortalidad fueron para EIC, ECbV y CE se obtuvieron del Instituto Brasileño de Geografía y Estadística (IBGE) y del Ministerio de la Salud para el período entre el 1980 y 2006. Las estimativas de la población se obtuvieron de los censos del 1980, el 1991 y 2000; del conteo del 1996 y de las proyecciones intercensarias del 1981 a 2006. Los óbitos, del 1980 al 1995, se clasificaron según la EID-9, en la 9ª Conferencia de enfermedades de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), del 1975, cuyos estándares se adoptaron por la 20ª Asamblea Mundial de la Salud. En la EID-9, los códigos para población del 1980 al 1995 eran: de 410 a 414 para EIC, de 430 a 438 para ECbV y de E470 a E56 para CE. La mortalidad del 1996 a 2006 se clasificó mediante la EID-10: códigos de 120 a 125 para EIC, de 160 a 169 para ECbV y de V01 a Y98 para CE. El riesgo de muerte se midió por el método directo de ajuste en el que se utilizó la población estándar (mundial) referente al 1960⁹. Los datos de mortalidad, por 100 mil habitantes, y sus variaciones de porcentajes se analizaron en la población general con edad igual o superior a 60 años para los períodos prevacuna, entre el 1980 y el 1995, y tras el inicio de la vacunación, entre el 1996 y 2006. Las CE se utilizaron como grupo control, ya que la influencia de la vacunación para gripe sobre la mortalidad por CE es prácticamente nula. Se utilizaron dos métodos: de regresión lineal simple para análisis de los coeficientes de mortalidad de los períodos y el de comparación entre las inclinaciones de las líneas de regresiones lineales simple entre períodos para las respectivas enfermedades. El software usado fue el Primer of Biostatistics, versión 4.02.

Resultados

La Tabla 1 presenta las tendencias del riesgo de muerte por EIC, ECbV y CE de la población de la región metropolitana de São Paulo, del 1980 a 2006. Entre 1980 al 2006, se observó significativa reducción de la mortalidad por EIC (-36,1%), ECbV (-47,7%) y CE (-12,4%). Por el análisis de regresión lineal simple, se observó, respectivamente, para EIC, ECbV y CE tendencia decreciente del coeficiente estandarizado inicial promedio para el período de 489,21 ($p = 0,378$), 541,56 ($p = 0,037$) y 111,21 ($p = 0,611$), con descenso de -2,03, -8,24 y incremento por CE de 0,26 muerte por 100 mil habitantes por año. En el período prevacuna, entre el 1980 al 1995, se observó discreta y no significativa reducción de la mortalidad por EIC (-9,3%) y CE (-8,5%), sino significativa reducción de la mortalidad por ECbV (-31,4%). Por el análisis de regresión lineal simple, se observó, respectivamente, para EIC y CE tendencia decreciente no significativa del coeficiente estandarizado inicial para el período de de 517,42 ($p = 0,151$) y 122,69 ($p = 0,414$), con descenso de -1,49 e -0,29 muerte por 100 mil habitantes por año. Sin embargo, para este mismo período, se observó para ECbV significativa reducción del coeficiente estandarizado inicial para el período de 645,18 ($p < 0,0001$), con descenso de -13,32 muertes por 100 mil habitantes por año. Para el período postvacuna, entre el 1996 al 2006, se constató significativa reducción de la mortalidad por EIC (-30,2%) y ECbV (-25,3%), sin embargo la reducción de la mortalidad

por CE (-1,2%) fue significativamente menor. Por el análisis de regresión lineal simple, se verificó, respectivamente, para EIC y ECbV significativa reducción del coeficiente estandarizado inicial para el período de 529,71 ($p < 0,0001$) y 491,44 ($p < 0,0001$, con descenso de -17,55 y -14,55 muertes por 100 mil habitantes por año. No obstante, se observó para las CE un coeficiente estandarizado promedio para el período de 105,89 ($p = 0,542$), con discreto descenso de -0,49 muertes por 100 mil habitantes por año. Las comparaciones entre las inclinaciones de las líneas de regresión resultaron semejantes para las ECbV ($p = 0,931$) y CE ($p = 0,941$), sin embargo,

Tabla 1 – Riesgo de muerte, por 100 mil habitantes, por enfermedades isquémicas del corazón (EIC), cerebrovasculares (ECbV) y causas externas (CE) y la variación de porcentaje (VP%) de los períodos pre (1980-1995) y post-vacunación (1996-2006) en la población ≥60 años, en la región metropolitana de São Paulo – 1980-2006

Año	EIC	ECbV	CE
1980	555,53	679,77	123,37
1981	528,65	635,1	112,76
1982	494,64	595,36	117,47
1983	489,48	590,38	133,01
1984	489,31	558,3	125,93
1985	500,69	566,52	109,95
1986	483,5	528,1	123,26
1987	516,58	490,22	121,68
1988	522,59	544,14	123,22
1989	510,56	506,07	123,11
1990	497,76	506,64	120,92
1991	492,34	457,93	123,9
1992	491,08	453,31	112,91
1993	510,51	468,67	125,6
1994	488,42	464,81	113,38
1995	503,8	466,38	112,93
VP%1980-1995	-9,31183	-31,3915	-8,46235
1996	508,72	475,69	109,34
1997	508,59	477,63	114,93
1998	482,2	452,37	103,72
1999	476,6	477,87	107,44
2000	422,3	385,09	91,03
2001	407,16	366,44	98,52
2002	388,97	374,42	88,94
2003	395,23	352,98	98,96
2004	379,09	381,05	102,54
2005	344,2	346,25	108,54
2006	355,09	355,48	108,04
VP%1980-2006	-36,0809	-47,7058	-12,426
VP%1996-2006	-30,1993	-25,2707	-1,18895

para las EIC ($p = 0,022$), se observó significativa reducción de la línea del período postvacuna cuando comparada con la línea del período prevacuna (Figura 1).

Discusión

Este estudio constató una significativa asociación del inicio de la vacunación contra la gripe con acentuada y constante reducción de la mortalidad por EIC en la población con edad ≥ 60 años de la región metropolitana de São Paulo. Sin embargo, las tendencias de mortalidad por ECbV y CE siguieron inalteradas. La mortalidad por ECbV siguió en baja, mientras que las CE siguieron estables. El análisis de datos epidemiológicos anteriores revela una sólida asociación entre la EIC y las epidemias causadas por los virus de la influenza¹⁰. Estudios anteriores constataron la reducción de la mortalidad por EIC tras vacunación contra gripe, sin embargo el período de seguimiento en esos trabajos fue pequeño. Gurfinkel et al.¹¹, en seguimiento de 6 meses, observaron el 2% de mortalidad en el grupo vacunado y el 8% en el control [OR 0,25; (IC95%: de 0,07 a 0,86); $p = 0,01$]. Muerte, infarto de miocardio o hospitalización por síndrome coronario agudo (SCA) ocurrieron en el 11% de los pacientes vacunados y el 23% en el grupo-control¹¹. En seguimiento de 1 año en la misma población, esos autores revelaron la continuidad de los efectos benéficos de la vacunación¹². Ciszewski et al.¹³, en estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, analizaron en 658 pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable y eventos coronarios en 12 meses de seguimiento. Los autores constataron en el grupo vacunado el 6,02% de eventos coronarios y el 9,97% en el grupo placebo [HR = 0,54; (IC95%: 0,29–0,99), $p = 0,047$].

Se deben observar dos puntos importantes en esos estudios: se aplicó una única dosis de vacuna y los efectos benéficos de la vacunación no se restringieron al período epidémico de la gripe. La reducción de los eventos coronarios fue todavía mayor en los meses finales de los estudios. De esa forma, el efecto de repetidas dosis de vacuna en la población es desconocido. Por lo tanto, nuestro estudio puede ser indicativo y resultado del efecto de dosis repetidas de la vacuna en

la población, ya que reveló una constante reducción de la mortalidad por EIC tras inicio de la vacunación, lo que puede sugerir un efecto acumulativo en la mortalidad.

En los Estados Unidos, en 2003-2004, se vacunaron sólo el 43% de los trabajadores en el área de la salud¹⁴. Ese resultado fue semejante al observado en 2006 en el Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, institución pública con casi 20 mil funcionarios actuando en el área de la salud, tras intensa campaña de información y facilitación¹⁵.

La cobertura vacunal en adultos mayores en los Estados Unidos fue de aproximadamente el 70%¹⁶. El porcentaje vacunado en las ciudades de São Paulo y Belo Horizonte fue semejante, con importante adhesión de los individuos adultos mayores, como observado en estudios anteriores¹⁷⁻¹⁹, lo que convierte el análisis de la influencia de la vacunación en la mortalidad por ECV más consistente. Según la Secretaría de Salud de la ciudad de São Paulo, en 2006, la adhesión fue del 70,3% en los individuos con edad entre 60 y 64 años, superando el índice del año anterior, del 68,3%. La cobertura vacunal de la población con ≥ 65 años fue del 82,9%¹⁶.

Diversos son los mecanismos de los eventos coronarios desencadenados por la gripe^{3,20-25}. La infección por el virus de la influenza puede favorecer alteraciones hemodinámicas, aterogénicas y trombogénicas que conllevan la inestabilidad de la placa aterosclerótica y que provocan los síndromes coronarios agudos. Las alteraciones hemodinámicas pueden ser causadas por fiebre y deshidratación³, y las trombogénicas, intensificadas por los procesos inmunoinflamatorios asociados a la infección viral y, ocasionalmente, a infecciones bacterianas²⁰⁻²⁵.

Los datos de nuestro estudio señalan hacia los potenciales efectos benéficos directos e indirectos de la vacunación para el proceso de la aterosclerosis. Sin embargo, pese a la semejante fisiopatología con la EIC, el efecto de la vacunación en la reducción de la mortalidad por ECbV fue poco evidente. La diferencia puede ser resultado del impacto del control de la hipertensión arterial sistémica, principal factor de riesgo para las ECbV²⁶. Como es el más importante factor de riesgo y

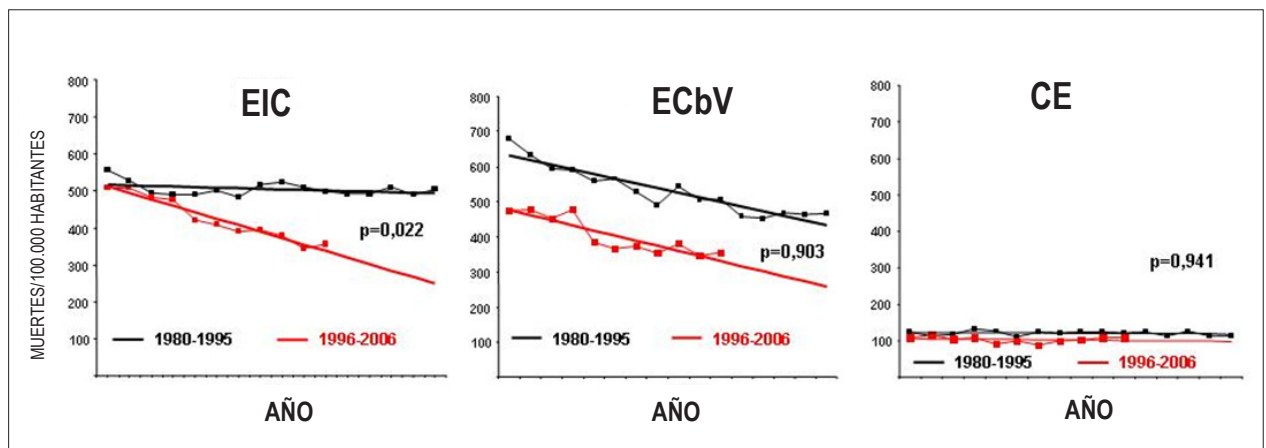


Figura 1 - Comparación entre regresiones lineales simples de la mortalidades por enfermedades isquémicas del corazón, enfermedades cerebrovasculares y por causas externas para los periodos pre (lineas negras) y postvacunación (lineas rojas) en la población con edad ≥ 60 años de la región metropolitana de São Paulo – 1980-2006.

también lo más prevalente en la población de alto riesgo para las ECbV, la reducción o el control de los niveles de presión tendrá mayor impacto en la reducción de la mortalidad por ECbV, enmascarando posibles efectos de la vacuna o de otras intervenciones en esa población^{27,28}.

Este estudio analizó la mortalidad por ECV en la población con edad ≥ 60 años. No obstante, estudios anteriores revelaron que individuos más jóvenes se benefician todavía más de la vacunación contra la gripe, con reducción o prevención significativa de muertes^{29,30}. Por lo tanto, desde el punto de vista de las ECV, la vacunación en individuos más jóvenes puede tener un impacto todavía mayor en la reducción de la mortalidad por EIC.

Este trabajo presenta limitaciones, y la principal de ellas es que sea un estudio observacional en el que la relación de causa y efecto es cuestionable. Como la reducción de las SCA se reveló previamente en un estudio anterior¹³, es muy plausible la vacunación también contribuir a la reducción de la mortalidad por EIC, a pesar de la posibilidad de sesgos como atención primaria de la salud y campañas de información para

control de los principales factores de riesgo para las EIC.

Conclusión

A pesar de tratarse de un asunto aún controvertido, se debe fomentar el programa de vacunación anual contra la gripe en las personas con edad superior a los 60 años, en un intento adicional de reducirse la mortalidad por EIC.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Mansur AP, Lopes AIA, Favarato D, Avakian SD, César LAM, Ramires JAF. Transição epidemiológica da mortalidade por doenças circulatórias no Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2009 (In Press).
2. Grau AJ, Fischer B, Barth C, Ling P, Lichy C, Bugge F. Influenza vaccination is associated with a reduced risk of stroke. *Stroke.* 2005; 36: 1501-6.
3. 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: 2611-8.
4. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV, 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.
5. de Diego C, Vila-Córcoles A, Ochoa O, Rodríguez-Blanco T, Salsench E, Hospital I, et al. EPIVAC Study Group. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. *Eur Heart J.* 2009; 30: 209-16.
6. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 2130-9.
7. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2005; 54 (RR-8): 1-40.
8. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): *Eur Heart J.* 2005; 26: 1115-40.
9. Segi M, Fujisaku S, Kurihara M, Narai Y, Sasajima K. The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation. *Tohoku J Exp Med.* 1960; 72: 91-103.
10. Azambuja MI. Spanish flu and early 20th-century expansion of a coronary heart disease-prone subpopulation. *Tex Heart Inst J.* 2004; 31: 14-21.
11. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation.* 2002; 105: 2143-7.
12. 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.
13. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, et al. Influenza vaccination in secondary prevention for coronary ischemic events in coronary artery disease—FLUCAD Study. *Eur Heart J.* 2008; 29: 1350-8.
14. Lu P, Bridges CB, Euler GL, Singleton JA. Influenza vaccination of recommended adult populations, US, 1989-2005. *Vaccine.* 2008; 26: 1786-93.
15. Lopes MH, Sartori AM, Mascheretti M, Chaves TS, Andreoli RM, Basso M, et al. Intervention to increase influenza vaccination rates among healthcare workers in a tertiary teaching hospital in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29: 285-6.
16. Lu P, Bridges CB, Euler GL, Singleton JA. Influenza vaccination of recommended adult populations, U.S., 1989-2005. *Vaccine.* 2008; 26: 1786-93.
17. São Paulo. Prefeitura. Secretaria Municipal de Saúde. Vigilância em Saúde. [Acesso em 2009, mar. 3]. Disponível em: http://portal.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/saude/vigilancia_saude/vacinacao/
18. Lima-Costa MF. Fatores associados à vacinação contra gripe em idosos na região metropolitana de Belo Horizonte. *Rev Saude Publica.* 2008; 42: 100-7.
19. Francisco PM, Donalísio MR, Barros MB, César CL, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados à vacinação contra a influenza em idosos. *Rev Panam Salud Publica.* 2006; 19: 259-64.
20. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza infection. *Circulation.* 2001; 103: 2283-8.
21. Van Lenten BJ, Wagner AC, Anantharamaiah GM, Garber DW, Fishbein MC, Adhikary L, et al. Influenza infection promotes macrophage traffic into arteries of mice that is prevented by D-4F, an apolipoprotein A-I mimetic peptide. *Circulation.* 2002; 106: 1127-32.
22. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2003;

- 107: 762-8.
23. 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: 2730-6.
 24. Gurevich Vs Influenza, autoimmunity and atherosclerosis. *Autoimmun Rev*. 2005; 4: 101-5.
 25. Azambuja MI. Connections: can the 20th century coronary heart disease epidemic reveal something about the 1918 influenza lethality? *Braz J Med Biol Res*. 2008; 41: 1-4.
 26. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease: the United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ*. 1996; 313: 147.
 27. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342: 145-153.
 28. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004; 35: 776-85.
 29. Hak E, Buskens E, van Essen G, de Bakker D, Grobbee D, Tacken M, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions. *Arch Intern Med*. 2003; 165: 274-80.
 30. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1322-32.