

CARDIOLOGÍA *hay*

VACUNACIÓN EN PACIENTES CON CARDIOPATÍAS



Coordinación científica:

Ana M. Peinado Esteban
Responsable Unidad de
Rehabilitación Cardíaca,
Hospital Universitario de Getafe,
Madrid.



sumario

COORDINACIÓN CIENTÍFICA:

Ana M. Peinado Esteban

Responsable Unidad de Rehabilitación Cardíaca, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

P. 02

ACTUALIZACIÓN

Ana M. Peinado Esteban

Vacunación antigripal y neumocócica en cardiopatías

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, y su prevalencia sigue en aumento. Además de los factores de riesgo clásicos, como el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión, la diabetes o la dislipemia, las enfermedades infecciosas como la gripe y la neumonía se han identificado como potenciales causas de agravamiento de enfermedades cardiovasculares previas o como desencadenantes de estas, sobre todo en pacientes de riesgo. La evidencia actual arroja un perfil favorable y coste-eficaz de la vacunación para la prevención de estas complicaciones. En este sentido, la vacunación antigripal y, en menor medida, la antineumocócica se consideran coste-eficaces para disminuir la morbimortalidad en todos los grupos de pacientes, y especialmente en aquellos de alto riesgo cardiovascular

P.12

PUESTA AL DÍA

García-Lledó A, Rodríguez-Martín S, Tobías A, et al.

Relationship Between Influenza, Temperature, and Type 1 Myocardial Infarction: An Ecological Time-Series Study.

J Am Heart Assoc. 2021;10:e019608.

Muscente F, De Caterina R.

Causal relationship between influenza infection and risk of acute myocardial infarction: pathophysiological hypothesis and clinical implications

Eur Heart J Suppl. 2020;22(Suppl E):E68-72.

P. 16

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Se muestran imágenes realizadas con tomografía de coherencia óptica (OCT).

P. 18

ENTREVISTA

Dr. Manuel Abeytua

Coordinador de Rehabilitación Cardíaca del Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

Vacunación antigripal y neumocócica en cardiopatías

Ana M. Peinado Esteban

SResponsable Unidad de Rehabilitación Cardíaca, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

■ Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, y su prevalencia sigue en aumento. Se espera que para el año 2030 puedan atribuirse más de 23 millones de muertes en el mundo por esta causa.

Además de los factores de riesgo clásicos (tabaquismo, obesidad, hipertensión, diabetes, dislipemia, entre otros), las enfermedades infecciosas como la gripe y la neumonía se han identificado como potenciales causas de agravamiento de ECV previas o como desencadenantes de estas, sobre todo en pacientes de riesgo, en los que también se ha comprobado un aumento de la mortalidad¹.

A pesar del avance en el tratamiento de las ECV, todavía no se realiza una adecuada prevención de las enfermedades infecciosas mediante la amplia vacunación de los grupos vulnerables. Aun cuando se ha demostrado su efectividad, sigue siendo un motivo de preocupación de las principales administraciones y una causa de aumento de las hospitalizaciones, del gasto sanitario, del absentismo laboral e incluso del

incremento de los fallecimientos en los grupos de mayor riesgo².

La vacunación antigripal y, en menor medida, la vacuna antineumocócica se consideran coste-eficaces para disminuir la morbimortalidad en todos los grupos de pacientes, y especialmente en aquellos de alto riesgo cardiovascular (RCV)³.

Por otro lado, la esperanza de vida ha aumentado en todo el mundo; por lo que nos encontramos un aumento de la población de edad avanzada, que presenta mayor vulnerabilidad a padecer estas enfermedades.

En España, según el Ministerio de Sanidad, durante la temporada 2019-2020 se produjeron 27.700 hospitalizaciones, 1.800 admisiones en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y 3.900 defunciones atribuibles a gripe. El 85% de los casos graves hospitalizados y el 97% de las muertes ocurrieron en personas con algún factor de riesgo de presentar complicaciones⁴.

En los mayores de 65 años se estima que durante la temporada 2019-2020 la vacunación evitó el 26% de las hospitalizaciones, el 40% de los ingresos en la UCI y el 37% de las defunciones atribuibles a la gripe⁵.

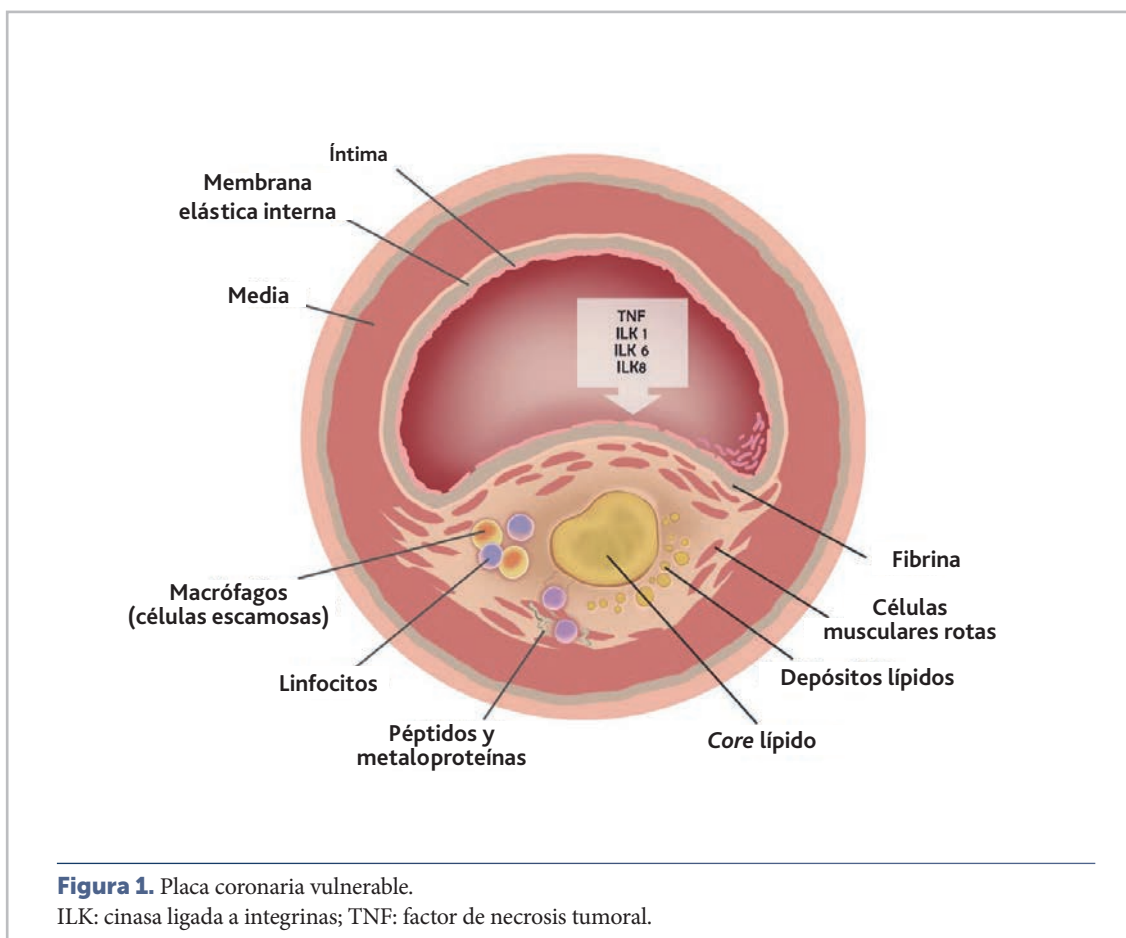
En este último año hemos padecido una pandemia mundial provocada por el nuevo agente infeccioso SARS-CoV-2 y hemos podido comprobar cómo ha provocado numerosos fallecimientos entre los grupos de edad más avanzada y, de nuevo, en los pacientes más vulnerables, entre los que destacan los que presenta ECV y los de alto perfil de RCV. Entre los mecanismos por los que se producen, algunos se conocen parcialmente y otros continúan en investigación; pero desgraciadamente ha provocado una gran carga de mortalidad. Todavía está por demostrar si la vacunación frente a este agente patógeno es efectiva y qué tipos de vacunas podrían revertir total o parcialmente este efecto.

■ Etiopatogenia de la enfermedad coronaria

Se sabe que la enfermedad coronaria (EC) es un proceso multifactorial. En los últimos tiempos,

a los factores de riesgo convencionales (edad, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, diabetes y obesidad), se les han añadido varios factores previamente no estudiados. Entre ellos cabe destacar las concentraciones elevadas de lipoproteína a, la alteración en el balance de radicales oxidantes y antioxidantes, la trombofilia o hipercoagulabilidad, el polimorfismo del gen de la enzima de conversión de la angiotensina, la expresión del antígeno leucocitario humano (HLA)-DR, las alteraciones del óxido nítrico (NO) y las infecciones crónicas. Asimismo, algunas infecciones agudas, podrían producir un estímulo que desencadenase una desestabilización de una placa coronaria vulnerable (**Figura 1**).

Cada vez hay más evidencia respecto al papel que presenta la inflamación en el desarrollo de los eventos coronarios. Las infecciones agudas o crónicas podrían promover la aterosclerosis aumentando los niveles de interleucinas (IL) —principalmente IL-6, IL-1 e IL-8— y del factor de necrosis tumoral (TNF); activando el



complemento, elevando los valores de radicales de oxígeno y produciendo inmunocomplejos que conducirían a la desestabilización de la placa de ateroma y al aumento del estado procoagulante, que contribuirían a la aparición de fenómenos tromboembólicos a cualquier nivel⁶.

Durante un tiempo se consideró que solo las placas coronarias graves crónicas y calcificadas eran responsables de los cuadros de angina o infarto. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que son las placas ateroscleróticas vulnerables e inestables (no siempre graves desde el punto de vista hemodinámico) las que presentan unas características que facilitan su rotura en determinadas circunstancias⁷.

Además, la existencia de células inflamatorias en las placas de ateroma, se visualizan como las encargadas de degradar la matriz de la misma, en respuesta a una serie de citocinas inflamatorias y proteasas. En este sentido, es importante el estudio de Moreno *et al.*⁸, que describe cómo las áreas ricas en macrófagos se encuentran fundamentalmente en pacientes que tienen eventos coronarios agudos.

Las nuevas técnicas de imagen intracoronaria (tomografía de coherencia óptica, [OCT]) permiten establecer una mejor caracterización de la placa de ateroma y en ocasiones facilitan el conocimiento sobre el mecanismo fisiopatológico subyacente del evento coronario.

El concepto de la EC como un proceso inflamatorio ha abierto nuevas vías para la investigación en el campo de la cardiopatía isquémica. Estudios recientes han sugerido que el empleo de marcadores inflamatorios ayuda a la identificación de pacientes con alto riesgo de padecer eventos cardiovasculares y se siguen investigando técnicas de imagen, como es el caso de la OCT o la tomografía computarizada (TC), para la mejor caracterización del proceso aterosclerótico y de las características de las placas de ateroma. El estudio CANTOS⁹ con canakinumab (anticuerpo monoclonal frente a la IL-1 β) demuestra la mejoría de los eventos coronarios en pacientes con niveles elevados de proteína C reactiva ultrasensible, que a su vez presentan mayores niveles de inflamación sistémica.

Trabajos recientes como el de Chang *et al.*¹ determinan que, incluso en pacientes sin eventos cardiovasculares previos, la caracterización de la placa vulnerable podría ser de gran valor. Este estudio intenta determinar, en una población sin EC conocida previamente, el valor de las características de la placa de ateroma para predecir el riesgo de presentar un síndrome coronario agudo (SCA). Para ello, se tomó una cohorte de más de 25.000 pacientes sin EC previa a los que se les realizó un TC coronaria con un seguimiento a medio plazo de unos 3 años. En cuanto a las características basales de los pacientes que tuvieron SCA, solo un 34,6% presentaba estenosis > 50% y el porcentaje bajaba al 12,8% para estenosis > 70%, pero la mitad presentaba placas de alto riesgo. Se determinó que las características de la lesión permiten identificar mejor el riesgo de sufrir un evento cardiovascular que únicamente la estenosis o la carga de placa.

Se ha demostrado que la gripe y otras enfermedades infecciosas se asocian a un aumento de los eventos cardiovasculares. Estudios recientes han demostrado que la infección con los virus gripales aumenta de 6 a 10 veces el riesgo de tener un infarto de miocardio durante los primeros 7 días de gripe y el riesgo de ictus aumenta entre 3 y 8 veces. Igualmente, se ha demostrado que la gripe aumentaría el riesgo de padecer fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca (IC). Por otro lado, la infección viral sería un posible factor desencadenante de eventos cardiovasculares en pacientes sin eventos previos o incluso podría producir la muerte^{10,11}.

Musher *et al.*¹² también demostraron la asociación entre varias infecciones respiratorias (gripe y neumonía neumocócica, entre otras) y el riesgo de padecer un evento coronario. El riesgo de tener un infarto tras una neumonía neumocócica alcanza el 8% entre los pacientes ingresados y este riesgo se mantiene incluso después del alta hospitalaria. Asimismo, la gravedad de la infección y la respuesta del paciente a esta también favorecerían este riesgo. Es decir, existe además una asociación importante entre la respuesta inflamatoria del paciente y la gravedad de los síntomas asociados. Este aspecto abriría de nuevo una vía de amplia investigación.

■ Mecanismos implicados en la patogenia de la enfermedad cardiovascular en la gripe y otras enfermedades infecciosas

Se han postulado diversos mecanismos mediante los que el virus de la gripe podría desencadenar un SCA, un episodio de IC o arritmias como la fibrilación auricular¹³.

Los mecanismos fisiopatológicos de los eventos coronarios agudos son diversos; así, se ha definido como *infarto de miocardio tipo 1* el producido por una trombosis coronaria secundaria a una rotura o ulceración de una placa aterosclerótica, y como *infarto de miocardio tipo 2* el que se produce por una discrepancia entre el aporte de oxígeno tisular y las demandas.

Por un lado, la infección por el virus de la gripe o la neumonía neumocócica favorecerían la presencia de varios factores (taquicardia, fiebre, cambios en la volemia, vasoconstricción) que por sí mismos podrían precipitar un evento coronario agudo, que podría verse agravado o precipitado por factores previos como la existencia de lesiones coronarias. Asi-

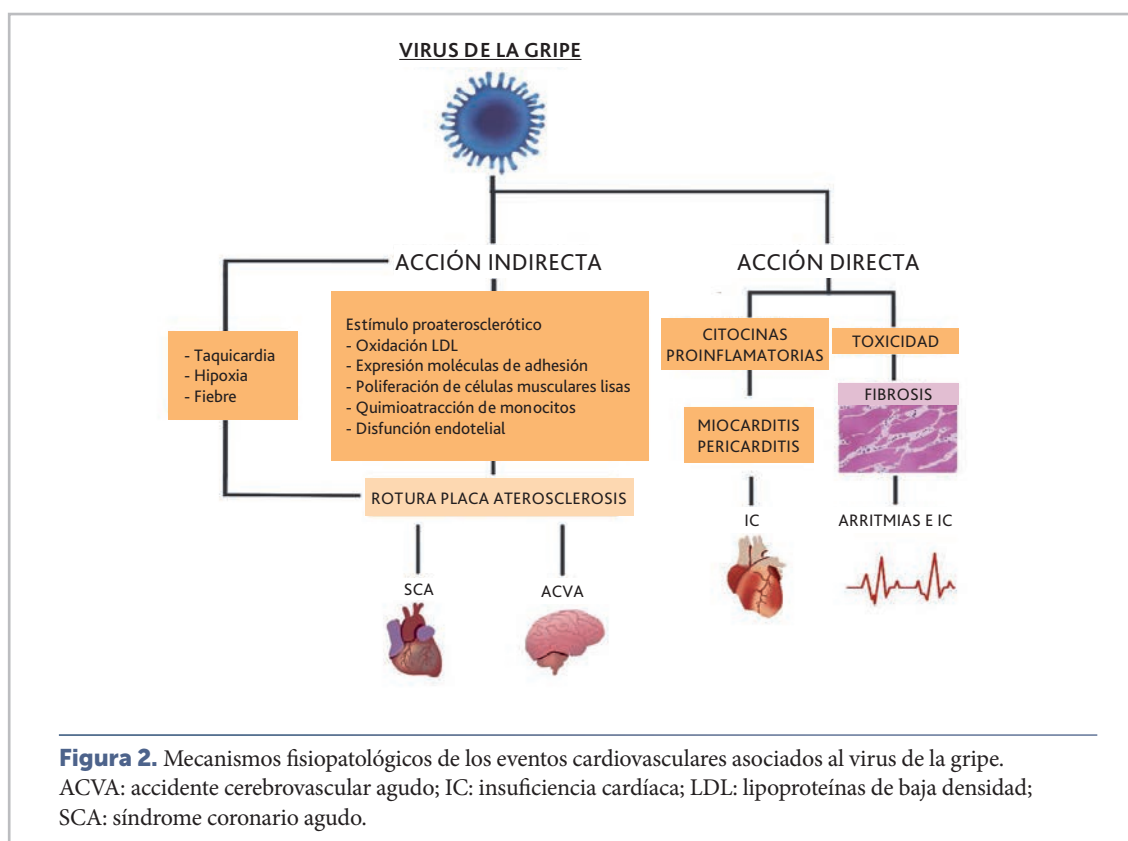
mismo, la hipoxemia podría provocar arritmias auriculares o ventriculares e incluso parada cardiorrespiratoria.

Por otra parte, la inflamación sistémica puede afectar directamente a las placas de ateroma; generar un estado procoagulante y producir una disfunción endotelial, que conduce a la vasoconstricción coronaria y a la isquemia miocárdica.

Diversos agentes infecciosos, como el virus de la gripe, inducen mecanismos locales que favorecen la aterosclerosis, como con la expresión de moléculas de adhesión, la producción de proteínas que atraen a los monocitos o la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que activan el endotelio.

Además, las infecciones también se han asociado con una mayor proliferación de células del músculo liso en la pared endotelial, lo que contribuye a la progresión de las placas de ateroma.

El virus de la gripe también se ha relacionado con un efecto tóxico directo sobre las células miocárdicas, pudiendo provocar cuadros de miocarditis, pericarditis e IC o arritmias (**Figura 2**).



En trabajos recientes¹⁴ se ha encontrado una relación independiente entre el infarto de miocardio tipo 1 y la gripe, igual que ocurriría con este tipo de infarto y las bajas temperaturas. Asimismo, estos estudios sugieren una relación causal entre la rotura de placa y los virus gripales. Por otro lado, su estudio también asocia una relación favorable entre vacunación frente a la gripe y disminución del riesgo de padecer un infarto de miocardio tipo 1 en personas mayores de 59 años.

Respecto a la neumonía neumocócica, se sabe que entre los pacientes hospitalizados por este motivo el riesgo de sufrir un evento coronario estaría alrededor del 7-8%, siendo más probable al inicio de la infección y asociado a una mayor gravedad de esta. Este riesgo también se ha asociado en la infección por *Haemophilus influenzae* y en otras neumonías en general. El riesgo permanecería elevado incluso semanas tras el alta hospitalaria y, en algunos casos, incluso varios años después¹².

Las enfermedades infecciosas respiratorias, como la gripe y la neumonía neumocócica, provocan un estado inflamatorio que por sí mismo aceleraría la aterogénesis y deterioraría el inotropismo cardíaco, pudiendo precipitar un episodio de IC¹⁵.

La oxidación de las LDL como parte del proceso de aterosclerosis estaría favorecida por la liberación de citocinas proinflamatorias (IL, TNF- α) y por la activación de las proteínas responsables de las moléculas de adhesión sobre el endotelio vascular¹⁶.

La producción de TNF- α y de IL-1 β puede deprimir la contractilidad miocárdica, a través de vías que disminuirían la respuesta a la activación β -adrenérgica por parte de los miocitos alterando la vía del NO y activando la vía de la esfingomielinasa. En modelos experimentales, el virus de la gripe se asocia con un remodelado adverso ventricular (dilatación y aumento del contenido de colágeno) similar al fenotipo de miocardiopatía dilatada¹⁷.

Se ha encontrado incluso una relación temporal con los períodos de mayor prevalencia de estas enfermedades respiratorias (gripe, neumonía) y los eventos cardiovasculares (**Figura 3**). Estudios observacionales han demostrado una sólida relación entre la gripe y la muerte u hospitalización por causas cardiovasculares. En uno de ellos, se analizaron series temporales de mortalidad por ECV en Nueva York entre 2006 y 2012 y se observó que las temporadas con más enfermedad gripal tenían un mayor exceso de mortalidad por ECV¹⁸.

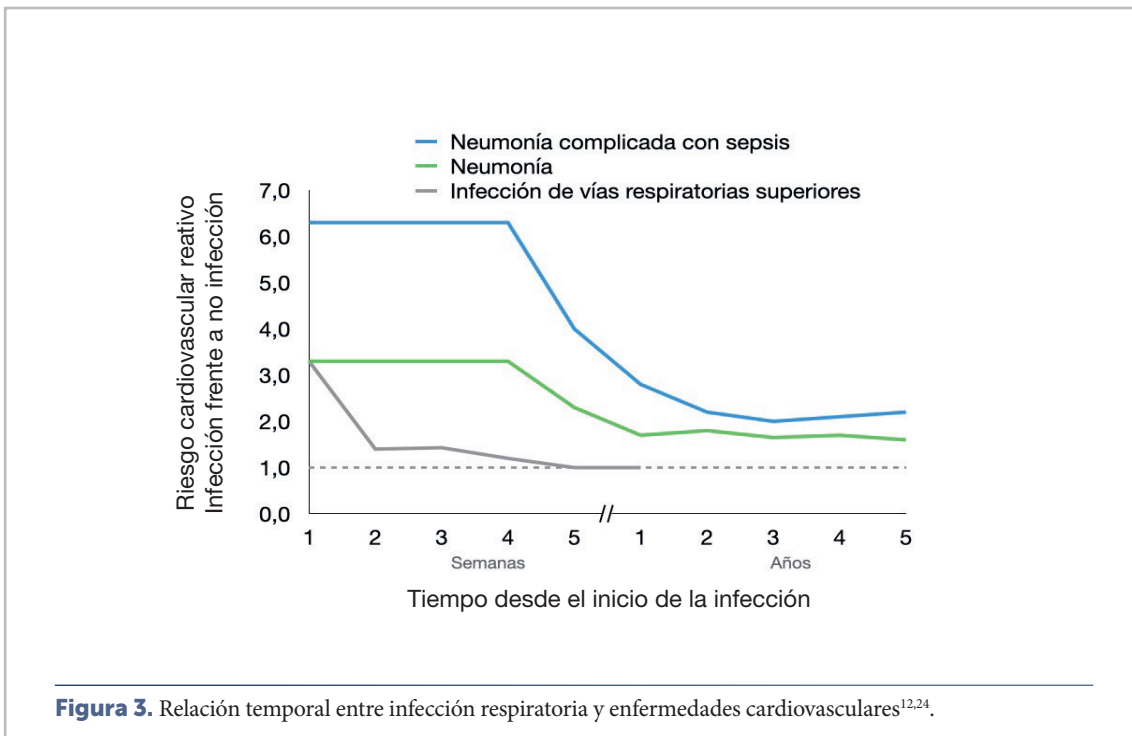


Figura 3. Relación temporal entre infección respiratoria y enfermedades cardiovasculares^{12,24}.

■ Vacunación frente a la gripe y el neumococo y eventos cardiovasculares, mecanismos fisiopatológicos

La vacunación antigripal es una medida efectiva en la prevención de ECV, tanto en personas con enfermedad establecida como en aquellas sin ECV previa. Respecto a la vacunación frente a la neumonía neumocócica existe menor evidencia, pero también hay una tendencia favorable.

Como ya se ha comentado previamente, los mecanismos que permitirían generar un efecto cardioprotector por parte de las vacunas serían diversos.

La vacuna frente al neumococo (polisacárida conjugada) podría inhibir la aterosclerosis a través de la inhibición de la oxidación de las LDL, gracias a la producción de anticuerpos (IgM) que comparten sitios de unión con estos receptores. Se han propuesto otros mecanismos protectores, pero aún no se han confirmado.

Por otro lado, la vacuna frente a la gripe podría prevenir el efecto que la infección y la inflamación secundarias al proceso viral producirían sobre la aterogénesis, la fibrosis y la alteración de la contractilidad miocárdica.

La mayoría de los estudios sobre vacunación antigripal se han centrado principalmente en el estudio de los SCA y menos en el desarrollo de IC, por lo que los datos sobre este aspecto son menores¹⁹.

En el papel cardioprotector de la vacuna de la gripe intervienen varios factores. Por un lado, el proceso infeccioso puede asociar fiebre, taquicardia, deshidratación o hipoxemia que por sí mismos agravarían los síntomas en pacientes vulnerables o con ECV previas. Por otro lado, se ha comprobado que el efecto beneficioso de la vacuna antigripal no se reduce solo a la temporada de gripe, sino que es posible que su efecto antiviral asocie una disminución de la respuesta inflamatoria inmunomediada de la propia aterosclerosis. Los anticuerpos que generan estas vacunas son agonistas de los receptores de bradicinina-2 (BKB2R), pudiendo estabilizar las placas de ateroma. Los BKB2R desempeñan un importante papel en la homeostasis cardiovascular, con un efecto antiarrítmico y antitrombótico. Serían capaces de reducir el tamaño del infarto y favorecer el precondicionamiento isquémico a través de un mecanismo que impli-

caría al NO. Se sabe que las concentraciones elevadas de bradicinina aumentarían la vasodilatación y la permeabilidad vascular, provocando hipotensión, arritmias o SCA.

Por otro lado, recientemente (incluso durante la pandemia de SARS-CoV-2) se ha observado que, en los pacientes con sepsis, la llamada “tormenta de citocinas” podría provocar diversos efectos deletéreos entre los que destaca la inhibición del aporte de oxígeno a las mitocondrias que sería responsable de los cuadros de IC aguda, incluso en pacientes sin factores de RCV conocidos previamente²⁰.

■ Impacto de la vacunación antigripal sobre las enfermedades cardiovasculares

Como se ha comentado previamente, diversos estudios observacionales y metanálisis han demostrado el beneficio protector de la vacunación antigripal tanto en el desencadenamiento de eventos cardiovasculares (SCA, ictus, arritmias o IC) como en el agravamiento de procesos previos.

También queda demostrado que la vacunación es una medida eficaz para prevenir la muerte por causa cardiovascular tanto en pacientes con ECV establecida como en los que no presentan patología previa.

En el estudio FLUVACS (*The Flu Vaccination Acute Coronary Syndromes*), entre los pacientes ingresados por un SCA (infarto de miocardio) o los que estaban esperando una intervención percutánea electiva, se aleatorizó a 301 pacientes a recibir la vacuna antigripal frente a placebo. El objetivo principal del estudio (muerte cardiovascular) fue significativamente menor en el grupo de vacunados. En ninguno de los dos grupos hubo algún episodio de IC, si bien el seguimiento fue solo a 12 meses²¹.

De manera similar, el estudio FLUCAD (*Influenza Vaccination In Secondary Prevention From Coronary Ischemic Events In Coronary Artery Disease*) mostró una reducción de eventos isquémicos en los pacientes vacunados que a su vez presentaban una EC previa. En este ensayo se excluyó a los pacientes con IC grado II/IV de la NYHA (*New York Heart Association*),

de manera que hubo un bajo porcentaje de pacientes con IC en ambos grupos²².

En el estudio PARADIGM-HF, la vacunación antigripal se asoció a una disminución del riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con disfunción ventricular. Desgraciadamente, en este estudio se corroboró que solo el 21% de los pacientes con IC se vacunaron y que hubo una amplia disparidad entre los países que participaron en el estudio, lo que confirma una vez más que todavía estamos lejos de conseguir los objetivos de vacunación ideales para este tipo de pacientes²³.

En 10 estudios observacionales se evaluó el efecto de la vacuna frente a la gripe en pacientes sin ECV²⁴. En el estudio retrospectivo de Siriwardena *et al.*²⁵, llevado a cabo en el Reino Unido, se incluyó a más de 26.000 pacientes con ictus y un mismo número de pacientes de control de los que aproximadamente la mitad recibió la vacuna antigripal. La vacunación se asoció a una reducción del 24% (intervalo de confianza del 95%, 20-28%) en la incidencia de ictus.

En Dinamarca se realizó en mayor estudio de cohortes que valoró a 134.048 pacientes con IC entre 2003 y 2015. Entre ellos, los que recibieron al menos una vacuna antigripal durante el período de seguimiento tuvieron una reducción del 18% en el riesgo de fallecimiento por cualquier causa, incluyendo causas cardiovasculares.

En una revisión, en la que se incluyeron 11 metanálisis, la mortalidad global se redujo entre un 22 y un 40% en los sujetos vacunados y disminuyó la muerte por causas cardiovasculares aproximadamente en un 56%. Asimismo, se observó un efecto beneficioso sobre las hospitalizaciones por causas cardiovasculares.

En una revisión basada en 8 estudios de casos y controles, la protección que ofrecía la vacunación antigripal sobre el riesgo de sufrir un evento coronario era del 27%, similar a la que han demostrado otras medidas de prevención secundaria como dejar de fumar.

Se calcula que la vacunación antigripal permitiría reducir el riesgo relativo de presentar un evento coronario entre un 15 y un 45%. Este efecto protector es comparable con el que se consigue con el control de otros factores de RCV como el tabaquismo, cuyo cese se

estima que tiene una reducción del RCV entre un 32 y un 43%, o con el uso de fármacos antihipertensivos y de estatinas, asociados a una reducción del RCV del 17-25% y del 19-30% respectivamente²⁶.

Se han desarrollado nuevas vacunas frente a la gripe que pretenden aumentar su eficacia: especialmente en la población anciana, que *a priori* podría tener una menor respuesta inmunitaria. Estas vacunas han demostrado una efectividad relativa del 20,9% frente a la incidencia de ingresos hospitalarios por enfermedades de las vías respiratorias, siendo un 12,7% mayor que la vacuna de dosis estándar tradicional.

La vacunación frente a la gripe no solo supone beneficios clínicos para los pacientes con ECV previas, sino que también implica beneficios a nivel económico. Estudios de coste-efectividad efectuados en los Estados Unidos han demostrado que un aumento de la tasa de vacunación de hasta un 80% entre los pacientes hospitalizados con SCA tiene un perfil económico favorable y supone un ahorro de los costes²⁷.

Respecto a la vacunación frente al neumococo, en un metanálisis de 8 estudios observacionales se concluye que el riesgo de presentar un evento coronario en mayores de 65 años o más se reduce aproximadamente un 17%. En el reciente estudio de Aldas *et al.*²⁸ sobre los pacientes ingresados por neumonía neumocócica se concluye que: *a*) el 7,1% de los pacientes sufre un infarto de miocardio; *b*) el 5,8% de los pacientes presenta un nuevo diagnóstico de arritmia (principalmente fibrilación auricular); *c*) un adulto con IC tiene casi 13 veces más riesgo de hospitalización por neumonía neumocócica que un adulto sano y que el riesgo de complicaciones cardiovasculares tras una neumonía neumocócica es duradero, y *d*) el 14% de los pacientes presenta IC *de novo* o descompensación.

En consecuencia, la vacunación frente al virus de la gripe y frente al neumococo constituyen las formas más efectivas de prevenir la enfermedad y sus complicaciones. Se ha demostrado que ambas vacunas son seguras y eficaces, por lo que se ha establecido en las recomendaciones actuales de vacunación para pacientes de riesgo (**Tabla 1**) del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social²⁹.

Tabla 1. Recomendaciones de vacunación en personas adultas con condiciones de riesgo.

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Vacunación específica en personas adultas (≥ 18 años) con condiciones de riesgo

Calendario recomendado año 2021

VACUNACIÓN	CONDICIÓN DE RIESGO										
	Embarazo	Inmunodepresión (excepto VIH)	Infección por VIH		Asplenia, deficiencias de complemento y tratamiento con eculizumab	Enfermedad renal crónica avanzada y hemodíalisis	Enfermedad cardiovascular respiratoria crónica	Enfermedad hepática y alcoholismo crónico	Personal sanitario	Tabaquismo	Hombres que realizan prácticas sexuales de riesgo con hombres
Difteria, tétanos, tosferina	dTpa		< 200 CD4/ μ L	> 200 CD4/ μ L							
<i>Hemophilus influenzae b</i>					Hib						
Sarampión, rubéola, parotiditis	Contraindicada			Tv si susceptible			Tv si susceptible				
Hepatitis B			HB ^a				HB	HB	HB		HB
Hepatitis A			HA				HA	HA			HA
Enfermedad meningocócica			MenACWY		MenACWY, MenB						
Varicela	Contraindicada			VVZ si susceptible				VVZ si susceptible			
Herpes zóster			HZ/su								
Virus del papiloma humano			VPH								VPH
Enfermedad neumocócica		VNC13+VNP23	VNC13+VNP23		VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNP23	VNP23	VNP23 ^b		
Gripe	gripe										gripe anual

^aSe utilizará vacuna de alta carga antigénica o específica para diálisis y prediálisis. Revisión serológica y revacunación cuando sea necesario.

^bVNC13 + VNP23 si cirrosis hepática o alcoholismo crónico.

■ CONCLUSIONES

Las ECV suponen una de las más importantes causas de morbimortalidad en el mundo. Por otro lado, las enfermedades respiratorias infecciosas como la gripe y la neumonía pueden aumentar este riesgo de manera considerable, generando costes importantes a nivel socio-sanitario e incluso aumentando la mortalidad entre los pacientes más frágiles. Si bien no se han realizado estudios aleatorizados a gran escala, la evidencia actual arroja un perfil favorable y coste-eficaz de la vacunación para la prevención de estas complicaciones, sobre todo si tenemos en cuenta el envejecimiento de la población y el aumento de la resistencia a los antibióticos, que convierten a estas vacunas en una estrategia de primera línea para la prevención de la gripe o la neumonía, así como de sus posibles complicaciones cardiovasculares.

■ Bibliografía

1. Chang HJ, Lin FY, Lee SE, *et al.* Coronary Atherosclerotic Precursors of Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2511-2.
2. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, *et al.* Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2013;310:1711-20.
3. Wu HH, Chang YY, Kuo SC, Chen YT. Influenza vaccination and secondary prevention of cardiovascular disease among Taiwanese elders-A propensity score-matched follow-up study. *PLoS One.* 2019;14:e0219172.
4. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <https://www.ine.es/>.
5. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunas y programa de vacunación. Disponible en: <https://www.mscb.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/gripe>.
6. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, *et al.* C-reactive protein and other circulating marker of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1387-97.
7. Pai JK, Pischon T, Ma J, *et al.* Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med.* 2004;351:2599-610.
8. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation.* 1994;90:775-8.
9. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011;162:597-605.
10. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:601-10.
11. Kwok CS, Aslam S, Kontopantelis E, *et al.* Influenza, influenza-like symptoms and their association with cardiovascular risks: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract.* 2015;69:928-37.
12. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;380:171-6.
13. Muscente F, De Caterina R. Causal relationship between influenza infection and risk of acute myocardial infarction: pathophysiological hypothesis and clinical implications. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl E):E68-72.
14. García-Lledó A, Rodríguez-Martín S, Tobías A, *et al.* Relationship Between Influenza, Temperature, and Type 1 Myocardial Infarction: An Ecological Time-Series Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e019608.
15. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, *et al.* Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2015;313:264-74.
16. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, *et al.* Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.* 2018;378:345-53.
17. Panhwar MS, Kalra A, Gupta T, *et al.* Effect of Influenza on Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2019;7:112-7.
18. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1:274-81.
19. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, *et al.* Association of Influenza-like Illness Activity With Hospitalizations for Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol.* 2019;4:363-9.
20. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, *et al.* A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020;9:e59177.
21. 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.
22. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, *et al.* Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J.* 2008;29:1350-8.
23. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, *et al.* Influenza Vaccination in Patients With Chronic Heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2016;4:152-8.

24. 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.
25. Siriwardena AN, Gwini SM, Coupland CA. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. *CMAJ*. 2010;182:1617-23.
26. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart*. 2016;102:1953-6.
27. Peasah SK, Meltzer MI, Vu M, Moulia DL, Bridges CB. Cost-effectiveness of increased influenza vaccination uptake against readmissions of major adverse cardiac events in the US. *PLoS One*. 2019;14:e0213499.
28. Aldas I, Menéndez R, Méndez R, et al. Eventos cardiovasculares tempranos y tardíos en pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:551-8.
29. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Coberturas de vacunación frente a gripe en ≥ 65 años, personas de 60-64 años, embarazadas y personal sanitario. Campaña 2018-2019. 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf.

RELACIÓN ENTRE LA INFLUENZA, LA TEMPERATURA Y EL INFARTO DE MIOCARDIO TIPO 1: UN ESTUDIO ECOLÓGICO DE SERIES DE TIEMPO

Relationship Between Influenza, Temperature, and Type 1 Myocardial Infarction: An Ecological Time-Series Study

AUTORES:

García-Lledó A, Rodríguez-Martin S, Tobias A, et al.

REFERENCIA:

J Am Heart Assoc. 2021;10:e019608.



ANTECEDENTES

Se ha demostrado que la infección por el virus de la influenza confirmada serológicamente se asocia con un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM). Se ha postulado que la influenza podría desencadenar un IAM y favorecer la rotura de la placa de ateroma, pero, hasta donde se sabe, ningún estudio ha distinguido entre el IAM tipo 1 (inducido por rotura de la placa) y el IAM tipo 2 (atribuible a un desequilibrio en el suministro de oxígeno).

Aunque algunos autores atribuyen el exceso de mortalidad invernal y el riesgo de IAM a las bajas temperaturas, otros consideran que se debe principalmente a la epidemia de influenza. Debido a que en las regiones templadas las bajas temperaturas y la incidencia de influenza están estrechamente relacionadas, se desconoce su contribución relativa.



OBJETIVO

El objetivo principal de este estudio fue analizar la relación temporal entre la incidencia de influenza y

los episodios de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), en los que se había demostrado mediante angiografía la presencia de una placa culpable (IAM tipo 1), ajustando por temperatura ambiente mínima. Además, se exploró el efecto de la vacunación contra la influenza en el riesgo poblacional de IAM tipo 1 a nivel comunitario.



MÉTODOS

La población de estudio estaba formada por casos de IAMCEST procedentes del registro “Código Infarto Madrid” de la Comunidad de Madrid, en los que se confirmó la presencia de una placa culpable durante el cateterismo cardíaco. La temperatura mínima media semanal se calculó a partir de la temperatura mínima diaria recogida en un observatorio de Madrid (Getafe), que se considera la más representativa de las temperaturas de la región. La incidencia semanal de influenza para cada temporada a lo largo del período de estudio, estratificada por grupos de edad (15-64 y ≥ 65 años) y sexo, se obtuvo de la Red de Vigilancia Epidemiológica de la región de Madrid. Se recogieron los datos durante 5 temporadas de gripe (junio de 2013 a junio de 2018).



RESULTADOS PRINCIPALES

Relación entre influenza, temperatura ambiente e IAM tipo 1

Se encontró una relación independiente entre el IAM tipo 1 y la influenza y también se encontró una relación con las temperaturas ambientes frías. La tasa de incidencia global de IAM tipo 1 durante los períodos epidémicos de influenza fue de 0,73 por 100.000 personas-semana (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,69-0,77) en comparación con 0,57 (IC95%, 0,53-0,61) durante los períodos no epidémicos. Después de ajustar por influenza, la temperatura mínima

mostró un efecto independiente sobre el IAM tipo 1, cuyo riesgo aumentó linealmente en un 2,5% por 1 °C de disminución de la temperatura ambiente mínima.

Efecto de la vacunación contra la influenza

La reducción del riesgo asociado a la vacunación en pacientes ≥ 60 años fue de alrededor

del 45% en general y demostró ser consistente a lo largo de las 5 temporadas estudiadas. Las tasas de riesgo totales resultantes en personas vacunadas frente a no vacunadas entre los ≥ 65 años y los de 60 a 64 años fueron 0,53 (IC95%, 0,49-0,57) y 0,58 (IC95%, 0,47-0,71), respectivamente, mientras que entre sujetos < 60 años fue de 1,27 (IC95%, 1,07-1,50).

PUNTOS CLAVE

- 】 Este estudio es el primero diseñado específicamente para evaluar la relación entre la influenza y el IAM tipo 1.
- 】 Se ha encontrado una relación independiente entre el IAM tipo 1, la influenza y las temperaturas ambientes frías.
- 】 Se observó una menor incidencia de IAM tipo 1 entre las personas vacunadas de ≥ 60 años durante cada temporada de influenza.
- 】 Los equipos sanitarios de atención al IAMCEST deben reforzarse durante las temporadas de frío y de gripe.
- 】 En conjunto, estos resultados apoyan la recomendación de vacunar a todos los pacientes con riesgo de presentar un IAM.
- 】 Se debe hacer un esfuerzo para alcanzar los objetivos de vacunación sugeridos por las sociedades médicas y las autoridades de salud pública. Los cardiólogos deben participar activamente en el asesoramiento sobre vacunas como una herramienta de prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica.

RELACIÓN CAUSAL ENTRE LA INFECCIÓN POR INFLUENZA Y EL RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO: HIPÓTESIS FISIOPATOLÓGICA E IMPLICACIONES CLÍNICAS

Causal relationship between influenza infection and risk of acute myocardial infarction: pathophysiological hypothesis and clinical implications

AUTORES:

Muscente F, De Caterina R.

REFERENCIA:

Eur Heart J Suppl. 2020;22(Suppl E):E68-72.



INTRODUCCIÓN

Aunque varios estudios han analizado la asociación entre varios tipos de infección y acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares agudos, ha surgido evidencia convincente de una asociación más fuerte para el síndrome de la gripe. La relación epidemiológica entre el infarto agudo de miocardio (IAM) y el síndrome gripal se observó por primera vez en 1930 con un aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares junto con el pico de la influenza epidémica. En la actualidad, está comprobado que durante las epidemias de gripe hay un aumento en la tasa de hospitalización y muerte por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, y especialmente por IAM. En esta revisión se analiza el posible vínculo causal entre la infección por influenza y el IAM.



EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA

Varios estudios han intentado demostrar la asociación entre influenza y síndrome coronario agudo (SCA) mediante la confirmación de laboratorio de la infección por influenza. Sin embargo, los resultados no siempre parecieron convincentes. Además, estas son evidencias derivadas de estudios de casos y controles que, como tales, están limitados por defectos de selección (sesgos), factores de confusión y tamaño reducido de la muestra. La incidencia de

IAM siguió siendo alta incluso tras infección por virus respiratorios distintos de la influenza, aunque menor en comparación con las formas secundarias de infección por influenza. De acuerdo con resultados recientes, las infecciones respiratorias agudas —y en particular (aunque no solo) la gripe— parecen actuar como desencadenantes del IAM.



SUPUESTOS FISIOPATOLÓGICOS RAZONABLES

El papel crucial de la inflamación en el desarrollo del SCA es bien conocido en la actualidad. En este sentido, no es de extrañar que una infección aguda (con todo su potencial inflamatorio) pueda contribuir al desarrollo de un IAM. De hecho, se ha planteado la hipótesis de que la influenza a través de múltiples mecanismos puede inducir o facilitar fenómenos oclusivos en placas ateroscleróticas subcríticas preexistentes.

Con la liberación de citocinas inflamatorias, el síndrome gripal puede favorecer el desencadenamiento de un estado protrombótico, facilitando la activación plaquetaria y la disfunción endotelial. Simultáneamente, la activación simpática y el aumento de la concentración de catecolaminas endógenas determinan una respuesta cardiovascular hiperdinámica y cambios en el tono vascular sistémico y coronario, con la consiguiente vasoconstricción. Todos estos factores actuando al mismo tiempo son responsables de un mayor estrés biomecánico sobre las placas coronarias ateroscleróticas preexistentes facilitando su rotura.



EFICACIA DE LA VACUNACIÓN CONTRA LA INFLUENZA PARA LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Los resultados de algunos estudios observacionales muestran que la eficacia protectora de la vacunación antigripal frente a nuevos acontecimientos coronarios en prevención secundaria está entre el 19 y el 45%. Este es un rango de efectividad muy similar al obtenido con otras medidas de prevención cardiovascular ampliamente aceptadas en la práctica clínica, como son abandono del hábito de fumar (rango de eficacia estimado en un 32-43%), terapia antihipertensiva (del 17 al 25%) y el uso de estatinas (del 19 al 30%).

PUNTOS CLAVE

- › En la actualidad, varias evidencias apoyan una asociación entre el IAM y la infección por influenza.
- › El fundamento de la fisiopatología se basa en la liberación de citocinas inflamatorias, la rotura de la placa aterosclerótica y la activación de acontecimientos protrombóticos que conducen a la oclusión de la arteria coronaria.
- › Varias evidencias observacionales apoyan un papel potencial de la vacuna contra la influenza en la prevención cardiovascular. Se estima que la eficacia de la vacuna antigripal en la prevención del IAM podría oscilar entre el 15 y el 45%, un rango de efectividad muy similar al obtenido con otras medidas de prevención cardiovascular ampliamente aceptadas en la práctica clínica.
- › A pesar de la clara recomendación de numerosas guías sobre la vacunación de los pacientes con enfermedades cardiovasculares, las tasas siguen siendo bajas en los grupos de alto riesgo.
- › La vacuna contra la influenza como medida preventiva de la enfermedad cardiovascular aún espera el apoyo de ensayos clínicos aleatorizados. No obstante, teniendo en cuenta el perfil favorable de coste-eficacia y de seguridad de la vacunación antigripal, debe fomentarse su uso en la práctica clínica diaria.

Imágenes en cardiología

Figura 1. Imagen intracoronaria de un paciente con síndrome coronario agudo en el que se observa una rotura aguda de placa coronaria.

Imagen realizada con tomografía de coherencia óptica (OCT). Se trata de una nueva técnica de imagen intracoronaria muy útil que permite establecer una mejor caracterización de la placa de ateroma y en ocasiones nos facilita el conocimiento sobre el mecanismo fisiopatológico subyacente del evento coronario.

Por otro lado, se ha constatado que los virus como el de la gripe son capaces de desestabilizar las placas coronarias produciendo ruptura de estas y eventos coronarios agudos. Para estos casos, la vacuna de la gripe ha demostrado ser capaz de evitar esta complicación.

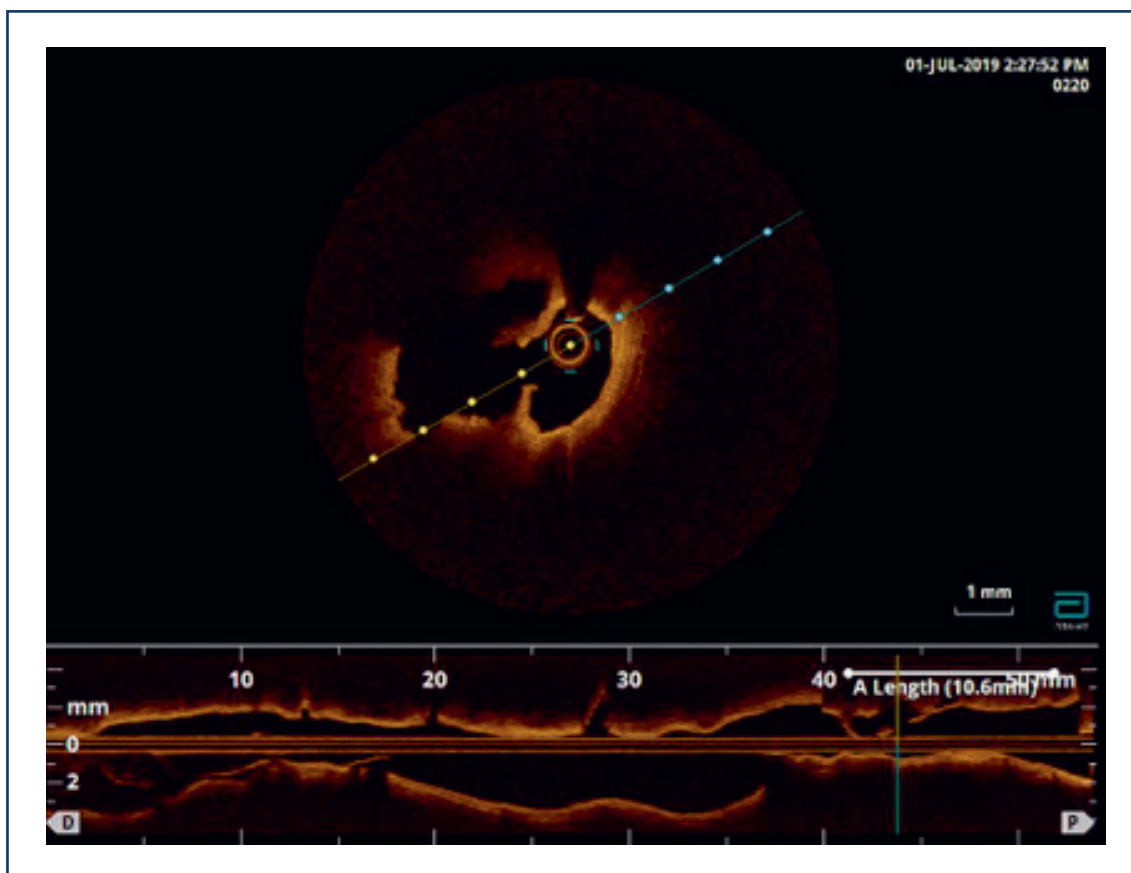


Imagen cedida por cortesía del Dr. García-Touchard

Figura 2. Imagen intracoronaria de trombosis aguda (trombo rojo) que provoca un evento coronario agudo.

Imagen realizada también con tomografía de coherencia óptica (OCT).

Destacamos como ciertos virus, como el de la gripe, serían capaces de favorecer la trombosis intracoronaria, por diversos mecanismos que podrían evitarse mediante la vacunación antigripal.

De hecho, diversos estudios observacionales y metaanálisis han demostrado el beneficio protector de la vacunación antigripal tanto en el desencadenamiento de eventos cardiovasculares (síndrome coronario agudo, ictus, arritmias...) como en el agravamiento de algunos procesos previos.

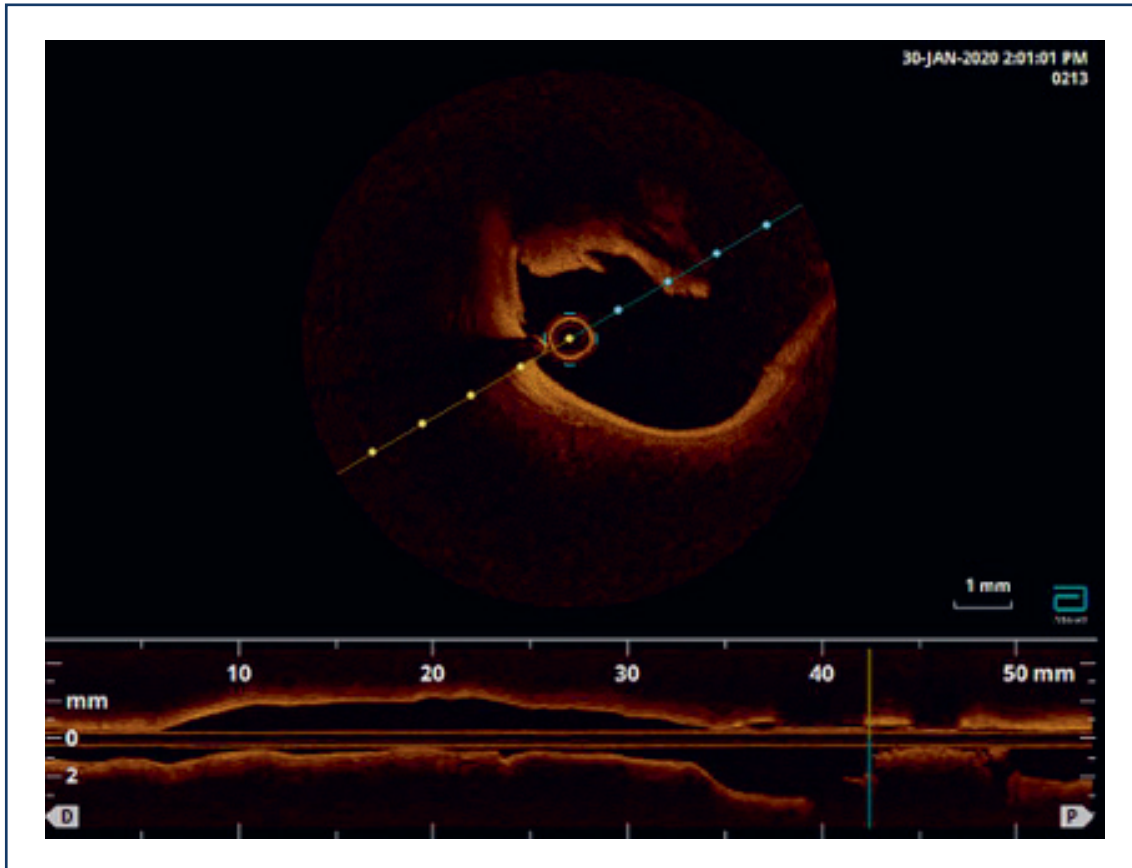
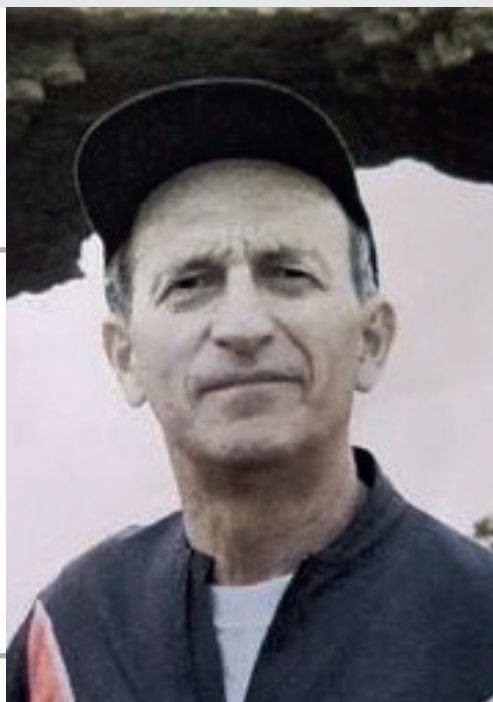


Imagen cedida por cortesía del Dr. García-Touchard

E entrevista

“No hay ningún motivo para indicar un retraso de la vacunación de la COVID-19 a los pacientes con cardiopatía”



DR. MANUEL ABEYTUA

Coordinador de Rehabilitación Cardíaca
del Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

¿Hasta qué punto pueden influir las infecciones en el riesgo cardiovascular?

De forma global, las infecciones pueden influir de dos formas en el riesgo cardiovascular. Por una parte, lo hacen directamente, afectando a cualquier estructura cardíaca produciendo endocarditis (infección en el corazón), o afectando a las arterias. Por otra parte, toda infección produce un efecto inflamatorio y la inflamación es un factor de riesgo de la enfermedad coronaria, ya que la propia aterosclerosis coronaria (origen de los infartos de miocardio) es un proceso inflamatorio en las arterias del corazón.

¿Qué implicación tienen determinados microorganismos en la producción de aterogénesis?

La implicación de distintos microorganismos en la producción de aterosclerosis es a través del proceso inflamatorio que producen en las arterias del organismo, incluidas las arterias coronarias (que son las que proporcionan la sangre al corazón). La inflamación de la pared arterial favorece el aumento de interleucinas y del factor de necrosis tumoral, pudiendo desestabilizar las placas de ateroma y su rotura en el torrente vascular, con la posible obstrucción de la arteria.

La aterosclerosis puede afectar a cualquier arteria del organismo y en cada órgano producirá alteraciones en su función (insuficiencia renal, vascular periférica, etc.).

¿Y en la producción de arritmias?

Como he dicho en el apartado anterior, los microorganismos pueden producir diversas infecciones en el organismo, y su proceso inflamatorio favorecer la aterosclerosis en las arterias, incluidas las arterias coronarias, produciendo infarto de miocardio. Tras un infarto de miocardio se pueden producir arritmias cardíacas (muy graves), como la fibrilación ventricular, que produce muerte inmediata (muerte súbita) si no se trata adecuadamente y de forma rápida con maniobras de resucitación cardiopulmonar y de desfibrilación eléctrica. Otras arritmias (como taquicardia ventricular) y arritmias auriculares (como fibrilación auricular) se pueden producir tras un infarto de miocardio.

Enfermedades virales como la gripe pueden afectar al corazón y producir miocardiopatías (enfermedad del músculo cardíaco) y, secundariamente, desencadenar arritmias graves, como en el infarto agudo de miocardio.

La COVID-19 también puede producir miocardiopatías que, aunque en principio se han descrito como leves, podrían producir las arritmias descritas en las miocardiopatías. Además, a veces evolucionan lentamente, por lo que hay que esperar para conocer la gravedad.

¿Qué vacunas cree que deberían recomendarse a pacientes con cardiopatía?

Todas las vacunas están indicadas en las cardiopatías. Lo peor para un paciente con cardiopatía (y también sin cardiopatía) es padecer la infección. Es preciso tener en cuenta que las personas con cardiopatía u otra afección que limite su salud están más expuestas a cualquier enfermedad.

Hoy día no podemos dejar de pensar en la COVID-19. Los pacientes con cardiopatía deben vacunarse sin demora. Realmente, a personas con cardiopatías importantes u otras enfermedades (sobre todo inmunodeprimidos, como los pacientes con cáncer) se

les debiera haber vacunado con preferencia, pero el no haberlo hecho se engloba en el caos organizativo frente a la pandemia que estamos sufriendo.

¿Mediante qué mecanismos puede proteger la vacunación de la gripe frente a eventos cardíacos?

En primer lugar, la vacunación de la gripe evita padecer la gripe, cuya gravedad en personas con las defensas disminuidas es mayor. En pacientes con cardiopatías, cualquier descompensación tiene efectos peores que en quienes no presentan enfermedad. Por ejemplo, la propia fiebre producida por la gripe produce mayor consumo de oxígeno y por tanto mayor esfuerzo cardíaco, como mayor taquicardia.

Es infrecuente, pero el virus de la gripe puede afectar directamente al corazón y producir miocardiopatía, en general leve, pero con peores consecuencias si se padece previamente del corazón. También puede producir pericarditis, arritmias e insuficiencia cardíaca.

Los datos disponibles indican que el porcentaje de pacientes con cardiopatía crónica vacunados de la COVID-19 es bajo. ¿A qué se debe esta situación?

Como ya he apuntado, estos pacientes deberían haber sido preferentes en la vacunación (por ejemplo, después de ancianos y personal sanitario).

Quizás muchos pacientes cardiológicos se encuentren en los grupos de edad en los que la vacunación ha correspondido más tarde.

Desde el punto de vista de los cardiólogos, no hay ningún motivo para indicar un retraso de la vacunación de la COVID-19 a estos pacientes. De hecho, todos los años se recomienda la vacunación de la gripe a los pacientes con cardiopatías.

¿Qué estrategias deberían utilizarse para mejorar la protección del paciente con cardiopatía?

Se deben utilizar todas las medidas de prevención indicadas en los pacientes que no presentan cardiopatías, pero de forma

más acentuada, es decir, con objetivos más exigentes.

Las principales estrategias de prevención, o los tres pilares de la salud, son: *a)* actividad física frecuente (o 5 días/semana); *b)* alimentación basada fundamentalmente en verduras, pescado y fruta, y *c)* no fumar!

Será preciso mantener los niveles de colesterol unido a LDL por debajo de 70 mg/dL y mejor por debajo de 50 mg/dL, siendo este parámetro, el principal desde el punto de vista bioquímico para el control de la aterosclerosis. También se recomienda disminuir la obesidad o el sobrepeso, con objetivo de índice de masa corporal entre 18 y 25 kg/m². Asimismo, debe controlarse la presión arterial y la diabetes.

En la actual situación de pandemia la pregunta obligada es: ¿qué retos plantea la COVID-19 en la asistencia a pacientes con cardiopatías? ¿cómo afecta a su riesgo? ¿debería intensificarse la vacunación frente a infecciones comunes?

En parte ya he contestado en las preguntas previas. El paciente con cardiopatía, por sus limitaciones en la respuesta cardiovascular, tiene más riesgo al padecer la COVID-19.

Al diagnosticarle COVID-19 el control clínico debe ser más acentuado. En principio no precisará ingreso hospitalario, excepto si presentara complicaciones propias de la COVID-19 como neumonía. Si tuviera neumonía, aunque fuera monolateral, creo que debería ser hospitalizado para tener un mayor control de la evolución.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2021 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.
ISSN: 2695-8767
Imagen de cubierta: ©Freepik

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.

Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare

Springer Healthcare Ibérica, S.L.
Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España
Tel: +34 91 555 40 62
www.springerhealthcare.com
www.springernature.com

Part of the Springer Nature group