

# Efecto de la vacunación contra la influenza en pacientes con enfermedad cardiovascular: un metaanálisis actualizado de ensayos clínicos controlados aleatorizados

## *Effect of Influenza Vaccination in Patients with Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*

LUCRECIA M. BURGOS<sup>1</sup>, EZEQUIEL J. ZAIDEL<sup>MTSAC, 2</sup>, ÁLVARO SOSA LIPRANDI<sup>MTSAC, 1</sup>, ADRIÁN BARANCHUK<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La influenza es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares (ECV). El objetivo de esta revisión sistemática actualizada y metaanálisis fue evaluar los efectos de la vacunación contra la influenza (VI) sobre la mortalidad y morbilidad en pacientes adultos con ECV.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis (PubMed, Cochrane Library, International Clinical Trials Registry Platform, y búsqueda manual en presentaciones en congresos de la especialidad), de ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta abril de 2022 que investigaron si la VI reduce la mortalidad por todas las causas en pacientes adultos con ECV, incluyendo insuficiencia cardíaca (IC) y enfermedad de las arterias coronarias (EAC), en comparación con pacientes que no fueron vacunados.

**Resultados:** Se analizaron un total de seis ensayos clínicos, que incluyeron 9316 pacientes. Cinco ensayos incluyeron pacientes con EAC, y uno con IC. El seguimiento medio fue de  $16 \pm 9,7$  meses. La VI se asoció con una reducción de la mortalidad en comparación con el control, cociente de riesgos (RR) 0,67, intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0,47-0,95;  $p = 0,03$ ;  $I^2 = 53\%$ ; y con una reducción de la mortalidad cardiovascular en comparación con el control, RR 0,64, IC95% 0,44-0,94;  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 54\%$ . El uso de la VI se asoció con una reducción no estadísticamente significativa de infarto de miocardio en comparación con el control, RR 0,82, IC95% 0,60-1,12;  $p = 0,57$ ;  $I^2 = 0\%$ .

**Conclusión:** En este metaanálisis de seis ensayos controlados aleatorizados, la VI se asoció con una reducción del riesgo relativo del 33% y del 36% de la mortalidad por todas las causas y cardiovascular, respectivamente, en pacientes con ECV. Intentamos promover un consenso con respecto a los beneficios persistentes de la vacuna contra la influenza en pacientes con ECV, incluyendo dos nuevos ensayos clínicos en EAC e IC, donde se confirma la asociación de la vacunación con la reducción de riesgo en sujetos con ECV.

**Palabras clave:** Gripe Humana - Vacunas contra la Influenza - Enfermedades Cardiovasculares/Mortalidad - Infarto del Miocardio

### ABSTRACT

**Background:** Influenza is a major cause of morbidity and mortality in patients with cardiovascular disease (CVD). The aim of this updated systematic review and meta-analysis was to evaluate the effect of influenza vaccination (IV) on morbidity and mortality in adult patients with CVD.

**Methods:** We conducted a systematic review and meta-analysis (PubMed, Cochrane Library, International Clinical Trials Registry Platform, and manual search of conference presentations) of randomized clinical trials published up to April 2022 analyzing whether IV reduced all-cause mortality in adult patients with CVD, including heart failure (HF) and coronary artery disease (CAD), compared with patients who were not vaccinated.

**Results:** A total of six clinical trials comprising 9316 patients were analyzed. Five trials included CAD patients, and one trial included HF patients. Mean follow-up was  $16 \pm 9.7$  months. Influenza vaccine was associated with a reduction of mortality compared to controls: relative risk (RR) 0.67 (95% CI, 0.47-0.95),  $p = 0.03$ ;  $I^2 = 53\%$ , and with reduction of cardiovascular mortality compared to controls: RR 0.64 (95% CI, 0.44-0.94),  $p = 0.02$ ;  $I^2 = 54\%$ . There was a non-statistically significant reduction in myocardial infarction compared to control: RR 0.82 (95% CI, 0.60-1.12),  $p = 0.57$ ;  $I^2 = 0\%$ .

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:6-19. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20605>

Ver artículo relacionado Rev Argent Cardiol 2023;91:1-5. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20593>

Recibido: 22/11/2022 - Aceptado: 13/12/2022

**Dirección para separatas:** Lucrecia María Burgos. E-mail: lburgos@icba.com.ar. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Blanco Encalada 1543, CABA. CP1428

<sup>1</sup> Servicio de insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y trasplante cardíaco. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Servicio de cardiología. Sanatorio Güemes, Argentina y Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

<sup>3</sup> División de cardiología, Kingston Health Science Center, Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá

**Conclusion:** In this meta-analysis of six randomized controlled clinical trials, IV was associated with a 33% and 36% relative risk reduction of all-cause mortality and cardiovascular mortality, respectively, in patients with CVD. We sought to promote consensus about the persistent benefits of influenza vaccination in patients with CVD by including two new clinical trials in CAD and HF, confirming the association of vaccination with risk reduction in subjects with CVD.

**Key word:** Influenza - Influenza Vaccines - Cardiovascular Diseases/Mortality - Myocardial Infarction

## INTRODUCCIÓN

Aunque la infección por influenza humana generalmente se limita al tracto respiratorio, se han descrito múltiples complicaciones cardíacas. (1) Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la influenza se han asociado durante mucho tiempo debido a una superposición en la incidencia máxima de cada enfermedad durante los meses de invierno. (2) Los estudios epidemiológicos observaron un aumento en las muertes cardiovasculares (CV) durante las epidemias de Influenza, lo que indica que las complicaciones CV de la infección por influenza, incluida la exacerbación de la insuficiencia cardíaca (IC), la cardiopatía isquémica aguda y, con menos frecuencia, otras manifestaciones CV (accidente cerebrovascular, arritmias cardíacas, tromboembolismo venoso, o miocarditis), contribuyen de manera importante a la morbilidad y la mortalidad durante esta infección. (3)

La relación entre enfermedad cardíaca e influenza es compleja: puede ocurrir por la vía inflamación-trombosis, efectos directos del virus sobre el miocardio, o por exacerbación de enfermedad CV existente. (4) En cuanto a los eventos vasculares, los mecanismos que se han postulado para explicar este aumento del riesgo incluyen la precipitación de la ruptura de la placa, la disfunción endotelial, la reactivación de otras infecciones latentes que conducen a la ruptura de la placa, el estímulo procoagulante, la taquicardia y la vasodilatación asociadas a la fiebre y los trastornos metabólicos relacionados con la infección, incluida la elevación de los niveles de triglicéridos y glucemia. (5,6)

La vacunación contra la influenza (VI) es una estrategia bien establecida para reducir la enfermedad y la mortalidad relacionada con la Influenza en pacientes con ECV. (7,8) Con base en gran parte en estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados, se ha encontrado que la vacunación está asociada con reducciones significativas de la mortalidad por todas las causas y eventos cardíacos adversos mayores. (9-12)

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, la Asociación Estadounidense del Corazón/ Colegio Estadounidense de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan la vacunación anual contra la influenza para pacientes con ECV establecida. (13-15) En 2021, la Sociedad Interamericana de Cardiología publicó un consenso sobre VI y

ECV, (16) donde se citaron el metaanálisis más reciente con cuatro ensayos clínicos aleatorizados que mostró que la VI se asoció con una reducción de los eventos cardiovasculares, (17) y otro metaanálisis basado en datos observacionales de los pacientes con IC, que tuvo hallazgos consistentes. (18)

Debido a la reciente publicación de dos nuevos ensayos clínicos en los últimos dos años, decidimos realizar un metaanálisis actualizado de ensayos clínicos aleatorizados sobre el impacto de la VI en la mortalidad y los resultados CV en pacientes con ECV.

## OBJETIVO

Nuestro objetivo primario fue realizar una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el efecto de la VI sobre la mortalidad en pacientes con enfermedad CV. Como objetivo secundario se evaluó el efecto de la VI sobre mortalidad CV, el infarto de miocardio y eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) entre los pacientes con IC y enfermedad de las arterias coronarias (EAC).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Nos adherimos a la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) al realizar e informar esta revisión sistemática. (19)

### Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Se realizaron búsquedas sistemáticas para identificar artículos utilizando MEDLINE (base de datos PubMed), la Biblioteca Cochrane y la Plataforma de Registro de Ensayos Clínicos Internacionales publicados hasta abril de 2022. Se usaron los términos: “influenza”, “vacuna contra la influenza”, “vacuna”, “infarto de miocardio”, “enfermedad de las arterias coronarias”, “síndrome coronario agudo”, “insuficiencia cardíaca” y “enfermedad cardíaca congestiva” como palabras clave o términos MeSH en el título o el resumen.

Realizamos búsquedas manuales en la lista de referencias de todas las publicaciones relevantes para asegurar la captura completa de los artículos relevantes, y también revisamos presentaciones recientes en congresos cardiovasculares internacionales.

### Selección de estudios para inclusión

Dos revisores (LMB, EJZ) examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes para identificar artículos potencialmente relevantes. Las discrepancias en el juicio se

resolvieron después de la discusión. Los artículos de texto completo se incluyeron en esta revisión si cumplían con todos estos criterios de inclusión: (1) ensayos clínicos aleatorizados que compararon la vacunación contra la influenza con placebo o ninguna intervención cuando se informaron datos sobre uno de los resultados; (2) proporcionaron datos sobre la efectividad de la vacunación contra la influenza en pacientes con IC o EAC en comparación con un grupo de control no vacunado; (3) la vacunación contra la influenza se administró dentro del año posterior a la inscripción en el estudio; (4) publicación en idioma inglés o español.

Se excluyeron los artículos duplicados, los estudios que incluyeron pacientes con diferentes dosis de vacunación contra la influenza sin una rama sin vacunación, y todos los ensayos controlados no aleatorios.

### Tipos de participantes

Se incluyeron participantes mayores de 18 años con ECV establecida: IC, o enfermedad de las arterias coronarias (EAC); angina estable o inestable e infarto de miocardio con y sin elevación del segmento ST.

### Resultados de interés

El criterio de valoración principal fue la mortalidad por todas las causas, mientras que el criterio de valoración secundario fue la mortalidad CV, el infarto de miocardio y eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) entre los pacientes con IC y EAC, vacunados y no vacunados.

### Extracción y manejo de datos

Dos revisores realizaron la extracción de datos de forma independiente y todos los desacuerdos se resolvieron mediante discusión o arbitraje. Se extrajeron los siguientes datos sistemáticamente.

- Características del ensayo: diseño, duración, región, ámbito, año de publicación.
- Intervención: tipo y método de vacunación, intervención de control.
- Participantes: número de participantes, criterios de inclusión y exclusión, número total y número en los grupos de comparación, características basales (edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, medicación cardiovascular).
- Resultados: resultados primarios y secundarios según el ensayo, infarto de miocardio o reinfarto, angina inestable, muerte por causas cardiovasculares y resultados relacionados.

Las discrepancias en la extracción de datos se resolvieron mediante discusión con otro de los autores (ASL).

### Análisis de subgrupos

Se realizó un análisis de subgrupos para comparar los efectos de la vacunación sobre la mortalidad en los pacientes con IC y EAC.

### Evaluación de sesgos

Dos investigadores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo. Se evaluó la evidencia de sesgo de los ensayos controlados aleatorios con la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo, (20,21) con evaluación de los siguientes criterios: generación de secuencias aleatorias (adecuación del método), ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y el personal, manejo de datos de resultados incompletos, abandonos/pérdidas durante el seguimiento, análisis por intención de tratar, informe selectivo, similitud al inicio, cualquier otro sesgo observado.

### Medidas del efecto del tratamiento

Todos los resultados de interés fueron resultados dicotómicos y se presentaron como cocientes de riesgos (RR) en el último seguimiento informado.

### Evaluación de la heterogeneidad

La heterogeneidad entre los estudios se cuantificó con la métrica I<sup>2</sup>, que es independiente del número de estudios en un metaanálisis, y la estadística Chi<sup>2</sup>, con niveles de significación establecidos en el valor de  $p = 0,1$ . Un valor de I<sup>2</sup> >50% se consideró como heterogeneidad significativa entre los estudios. (22)

### Síntesis de datos

Sobre la base de la prueba de heterogeneidad, el RR agrupado se calculó mediante el modelo de efectos fijos cuando no había heterogeneidad, mientras que se adoptó el modelo de efectos aleatorios cuando existía heterogeneidad.

### Análisis estadístico

Todos los resultados de interés fueron resultados dicotómicos y se presentaron como cocientes de riesgos (RR) e intervalos de confianza del 95% (IC95%) en el último seguimiento informado.

Todos los valores de  $p$  fueron de dos colas y  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

Se estimó el sesgo de publicación en caso de que encontráramos más de 10 estudios mediante la inspección visual del gráfico en embudo (funnel plot). Se utilizó la prueba de regresión de Egger para examinar la asimetría del gráfico en embudo. (23)

El proceso de selección se realizó con el gerente de referencia Rayyan QCRI (24). Todos los datos de los estudios incluidos se extrajeron en Review Manager (RevMan 5.3).

### Consideraciones éticas

Esta revisión no contiene ninguna interacción directa con participantes humanos.

## RESULTADOS

### Resultados de la búsqueda

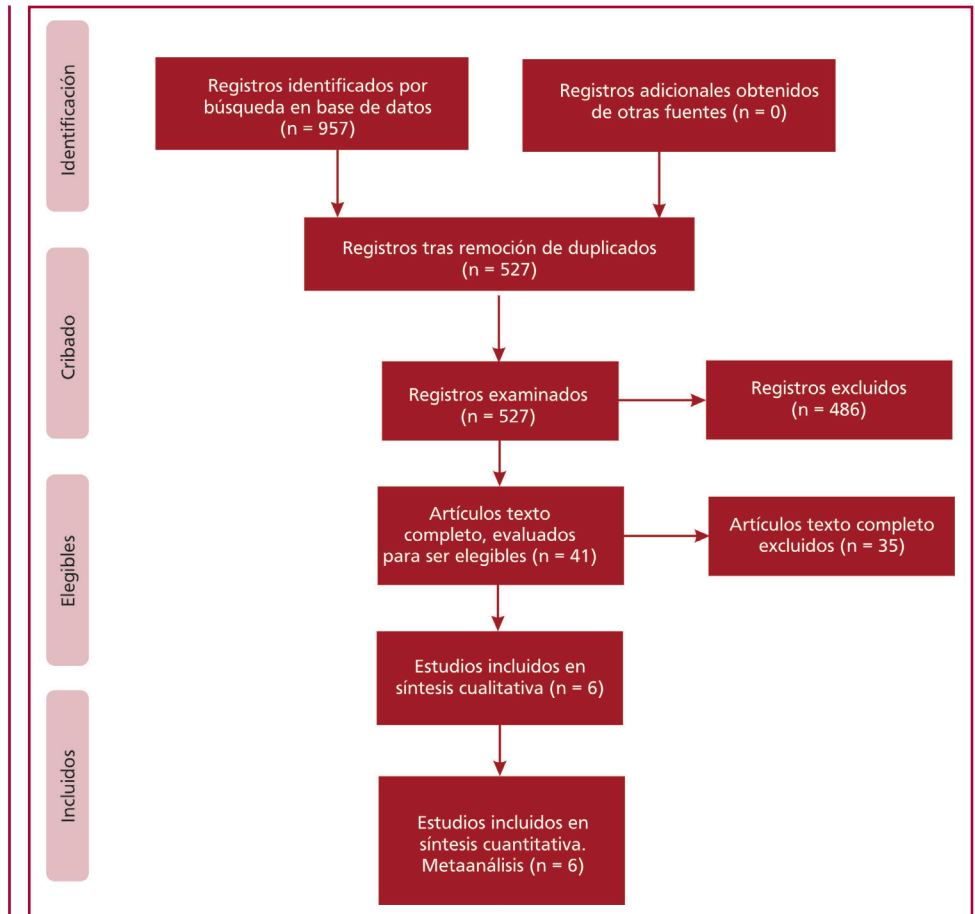
Se identificaron 957 estudios a través de una búsqueda bibliográfica, entre los cuales se seleccionaron 527 y se excluyeron 486 después de una revisión inicial de títulos y resúmenes. Las 41 publicaciones restantes se revisaron en texto completo y se evaluaron según los criterios de inclusión. Finalmente, se seleccionaron 6 ensayos para el análisis cuantitativo. (25-30)

El proceso de búsqueda y selección se representa en un diagrama de flujo PRISMA (Figura 1)

### Características de los estudios incluidos.

Se analizaron un total de seis ensayos clínicos, incluidos 9316 pacientes. Cinco ensayos incluyeron pacientes con EAC (FLUVACS, FLUCAD, IVCAD, IAMI y Phrommintikul et al), y el ensayo IVVE pacientes con IC. El seguimiento medio fue de  $16 \pm 9,7$  meses. En la Tabla 1 se resumen las características principales de los ensayos. En la Tabla 1 del material suplementario se encuentra la descripción de cada estudio incluido en el metaanálisis.

**Fig. 1.** Diagrama de flujo PRIS-MA que detalla el proceso de búsqueda de literatura



### Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

El riesgo general de sesgo de los estudios incluidos se muestra en la figura 1 del material suplementario, y el riesgo de sesgo de cada estudio incluido se muestra en la figura 2 del material suplementario.

### Efectos de la vacuna contra la Influenza

**Criterio de valoración principal: Mortalidad por todas las causas**

La vacuna contra la influenza se asoció con una reducción de la mortalidad en comparación con el control: RR 0,67 (IC95% 0,47-0,95),  $p=0,03$ ;  $I^2=53\%$  (Figura 2).

**Criterio de valoración secundario: Mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y MACE**

La VI se asoció con una reducción de la mortalidad cardiovascular en comparación con el control: RR 0,64 (IC95% 0,44-0,94),  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 54\%$  (Figura 3), así como también con la reducción de MACE: RR 0,69 (IC95% 0-53-0,90),  $p = 0,007$ ;  $I^2 = 68\%$  (Figura 4). El uso de la vacuna antigripal se asoció con una reducción no estadísticamente significativa de infarto de miocardio en comparación con el control: RR 0,82 (IC95% 0,60-1,12),  $p = 0,57$ ;  $I^2 = 0\%$  (Figura 5).

### Análisis de subgrupos

Se realizó un subanálisis de la mortalidad global comparando la VI vs. control, estratificado por antecedente de EAC e IC. Este efecto no fue consistente entre las dos poblaciones de estudio: en IC, RR 0,91 (IC95% 0,80-1,02;  $p = 0,1$ ) y en EAC RR 0,56 (IC 95% 0,41-0,76;  $p = 0,0002$ ),  $p$  para interacción = 0,004. (Figura 3 del material suplementario)

### DISCUSIÓN

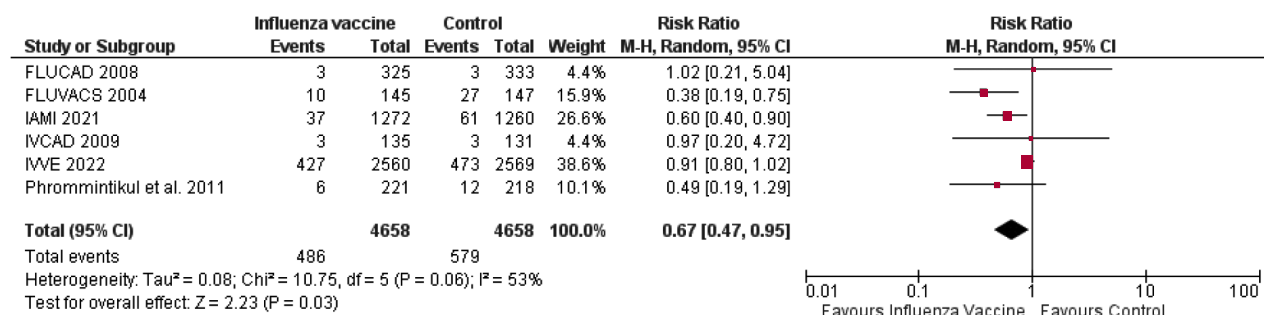
En este metaanálisis actualizado de ensayos clínicos controlados, que incluyó 9316 pacientes con EAC o IC, la VI se asoció con una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular y los MACE. En pacientes que recibieron la vacuna, se halló una reducción numérica en el infarto agudo de miocardio, no estadísticamente significativa.

La información acerca de la asociación entre Influenza y ECV es contundente, pero sus mecanismos se encuentran en estudio, siendo el modelo inflamación-trombosis el más reconocido. Otros factores, como la mayor demanda metabólica debido al aumento adrenérgico y la respuesta CV hiperdinámica, así como el

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos en el metaanálisis

Estudios	Pacientes	Edad media (DE)	Hombres, %	Seguimiento, meses	Terapia de control	N° en la cohorte de control	N° en intervención grupo	Región
FLUVACS 2004 (25)	SCA (66%) o EAC estable y ATC planificada (34%)	65 (NR)	79,4%	12	Sin tratamiento	147	145	Argentina
FLUCAD 2008 (26)	56% con EAC estable, 24% con ATC por SCA, 20% con ATC por angina estable	60 (10)	72,5%	12	Placebo	333	325	Polonia
IVCAD 2009 (27)	Pacientes hospitalizados y ambulatorios con SCA reciente o EAC estable	55 (9)	66%	12	Placebo	131	135	Irán
Phrommintikul et al, 2011 (28)	47% IAMSEST, 36% IAMCEST, 16% con angina inestable	66 (9)	56%	12	Sin tratamiento	218	221	Tailandia
IAMI 2021 (29)	Pacientes hospitalizados y ambulatorios con SCA reciente (IAMCEST 54,4%, IAMSEST 45,3%) o EAC estable de alto riesgo (0,3%)	59,9 (11,2)	81,8%	12	Placebo	1260	1272	Suecia, Dinamarca, Noruega, Letonia, Reino Unido, Chequia, Bangladesh, Australia
IVVE 2022 (30)	Insuficiencia cardíaca sintomática clase funcional NYHA II-IV	57 (NR)	49%	36	Placebo	2569	2560	India, China, África

ATC: Angioplastia transluminal coronaria; DE: desviación estándar; EAC: Enfermedad arterial coronaria; IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; NR: no reportado; NYHA: New York Heart Association; SCA: Síndrome coronario agudo

**Fig. 2.** Forest plot del riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con vacuna contra la influenza versus placebo

compromiso potencial de la oxigenación debido a una infección pulmonar también parecen cumplir un rol importante. (31,32)

Desde que el estudio pionero realizado en Argentina por Gurfinkel y colaboradores se publicó en 2004, (25) y luego se incorporó como principal y única evidencia

en las normativas del CDC en Estados Unidos en 2009, (33) la VI se estableció -aunque gradualmente- como una estrategia de prevención de eventos CV.

La incertidumbre acerca de la validez externa, la reproducibilidad en diferentes regiones, climas, países de altos y bajos recursos, así como la seguridad del uso

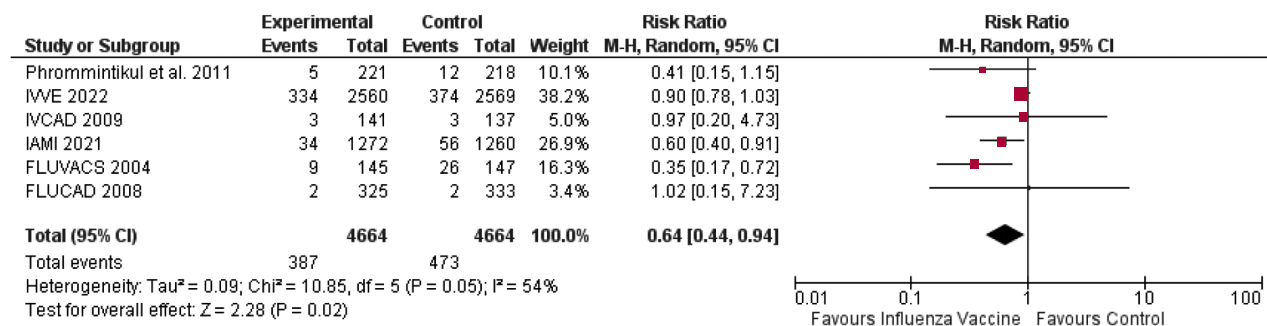


Fig. 3. Forest plot del riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con vacuna contra la influenza frente a placebo

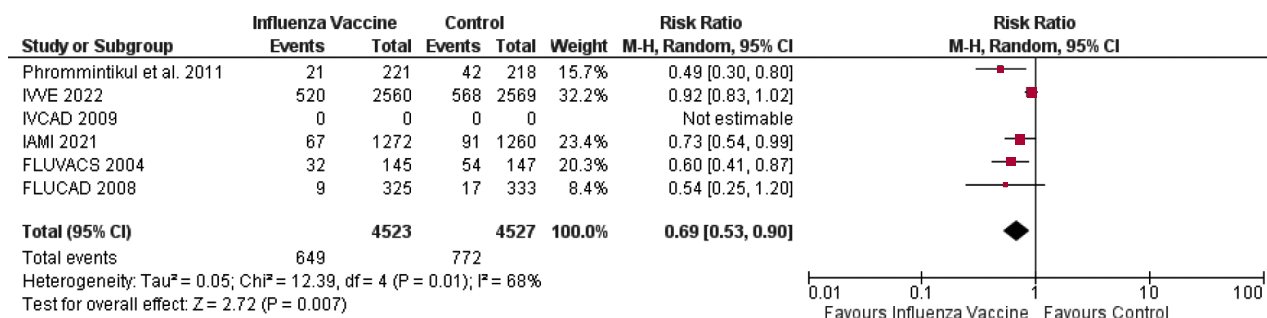


Fig. 4. Forest plot del riesgo de MACE en pacientes con vacuna contra la influenza frente a placebo

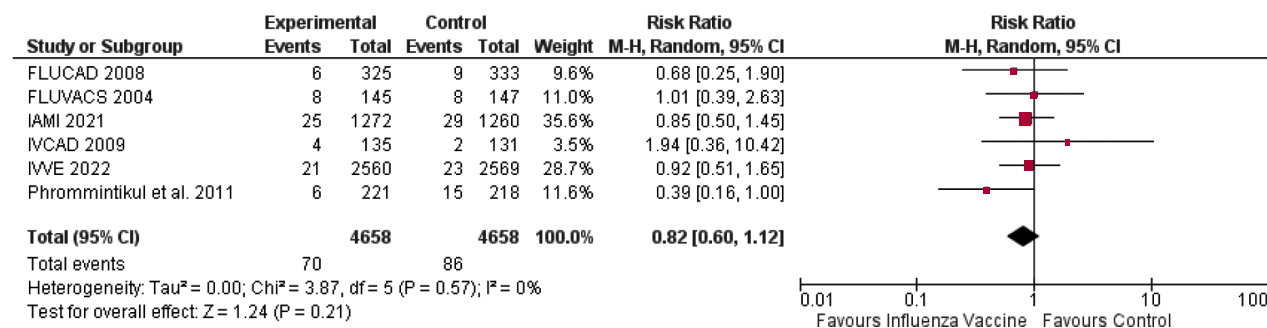


Fig. 5. Forest plot del riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes con vacuna contra la influenza frente a placebo

en contexto de un evento agudo o la eficacia en sujetos con IC, fueron algunos limitantes reconocidos del uso ampliado de la VI, que motivaron al desarrollo de los nuevos ensayos clínicos aquí evaluados.

Adicionalmente, a pesar que la recomendación de VI tiene larga data, su aceptación sigue siendo subóptima. De los pacientes con EAC en EE. UU. solo el 50% recibió la VI, con disparidades sustanciales según determinantes socioeconómicos. (34) Del mismo modo, un tercio de los hospitalizados por IC no recibió VI. (35)

Comparamos los resultados de nuestro metaanálisis con los previamente publicados. Una revisión Cochrane de 2015 de los cuatro ensayos de prevención secundaria incluyó a 1682 pacientes con ECV y encontró una reducción de mortalidad CV (RR 0,45; IC95% 0,26–0,76), pero no así de IAM. (36) Más recientemente, en 2021, un metaanálisis de estos mismos cuatro ensayos aleatorizados, así como de 12 estudios observacionales, que incluyeron un total de más de 237 000 pacientes con ECV, encontró que la vacunación contra la influenza se

asoció con reducciones significativas del riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad CV, y MACE en una mediana de seguimiento de 20 meses. (17)

Creemos que los principales hallazgos de este metaanálisis son que confirma que se mantiene el beneficio de reducción de mortalidad total y mortalidad cardiovascular al incluir nuevos ensayos clínicos aleatorizados que reunieron más de 7000 sujetos, así como una tendencia a la reducción del riesgo de infarto de miocardio. Se mantiene también el beneficio en reducción de eventos incluyendo en el metaanálisis dos poblaciones previamente no evaluadas: sujetos con un evento coronario reciente (IAMI), así como sujetos con insuficiencia cardíaca (IVVE).

En relación con el estudio IAMI, (29) la indicación de VI en sujetos con enfermedad coronaria se encontraba avalada por diferentes ensayos clínicos y metaanálisis previos; sin embargo, los autores plantearon como estrategia la indicación durante una hospitalización por evento coronario agudo, demostrando la seguridad y eficacia de esta estrategia. La indicación desde la hospitalización es una estrategia reconocida para incrementar la adhesión a la vacunación, y en un estudio previo hemos evaluado que esta estrategia se asoció con mayor tasa de vacunación efectiva en comparación con la prescripción desde consultorios. (37) Por ello, una posible estrategia clave para aumentar la aceptación sería incluir la vacunación contra la Influenza como parte del *checklist* al alta del síndrome coronario agudo. El *checklist* garantiza la prescripción de farmacoterapias basadas en evidencia, (38) y agregar la vacuna es clave para normalizar la vacuna como parte de la terapia estándar de atención.

Nuestro metaanálisis evidenció una tendencia a la reducción del infarto de miocardio en los sujetos que recibieron VI. Los ensayos clínicos individuales incluidos presentaron en relación con este desenlace la misma dirección. Es posible que una de las limitaciones para confirmar definitivamente la asociación sea el número de sujetos evaluados en los ensayos clínicos.

Con respecto a la VI para sujetos con IC, uno de los principales limitantes en la generación de evidencia acerca de la utilidad de la VI fue la superposición con otras indicaciones formales, principalmente la edad: tres cuartas partes de los sujetos con IC tienen indicación de VI sólo por presentar más de 65 años, y en el otro extremo, sólo 3 a 6% de los sujetos con IC son menores de 50 años. (39) El estudio más recientemente presentado y que forma parte de este metaanálisis es el IVVE, (30) donde los investigadores incluyeron más de 5129 pacientes con IC, con características peculiares: la edad promedio era de 57 años, y los pacientes provenían de países de bajos y medianos recursos económicos de Asia y África. Los autores del estudio IVVE reportan que durante los picos de circulación de influenza se reportó reducción en los desenlaces como mortalidad total, cardiovascular, y MACE, mientras que al analizar en conjunto todo el tiempo de duración del estudio la reducción de eventos fue tendencial. Ello, opuesto a

considerarse un resultado neutral, refuerza la asociación fisiopatológica y fortalece la indicación de la VI en esta población. Al incluir los resultados globales de este estudio en nuestro metaanálisis, los beneficios en reducción de eventos mantuvieron la misma dirección y magnitud de efecto.

Las características mencionadas en el párrafo anterior podrían explicar las diferencias que hallamos en el análisis estratificado de subgrupos de acuerdo con la enfermedad CV de base. Sin embargo, mediante este metaanálisis no podemos discernir cuántos de los sujetos reclutados por EAC tenían IC concomitante y viceversa, o si el beneficio es mayor o no en los sujetos que tienen ambas condiciones clínicas.

Para tomar conciencia de la magnitud de los hallazgos sobre la efectividad de la VI en la reducción de eventos en pacientes con ECV, se pueden comparar los resultados con los de tratamientos farmacológicos clásicos como las estatinas, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). (40) Cada uno de ellos, en los metaanálisis de los ensayos capitales, disminuyó la mortalidad cardiovascular: la RR fue de 24% en el caso de las estatinas, (41) de 23% con betabloqueantes, (42), y de un 16% con los IECA. (43) En forma similar, la cesación tabáquica reduce 39% el riesgo de ECV. (44)

Las fortalezas de esta revisión incluyen una extensa investigación bibliográfica sistemática y la inclusión exclusiva de ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgo. Se encontró heterogeneidad baja en los resultados primarios y secundarios analizados, probablemente debido al diseño similar del ensayo, la población incluida y la definición de los resultados.

Sin embargo, esta revisión tiene limitaciones. No fue posible evaluar el sesgo de publicación debido al bajo número de estudios incluidos en el metaanálisis. La pandemia COVID-19 tuvo un impacto en el reclutamiento, seguimiento y en la circulación de influenza, que afectó a los dos últimos y grandes ensayos clínicos aleatorizados; sin embargo, el beneficio en reducción de los eventos principales se sostuvo. El número de ensayos clínicos incluidos es escaso, y existe gran variabilidad en el número de sujetos incluidos, así como en sus características basales; a pesar de ello la reducción de eventos tuvo la misma dirección, aunque con relevante diferencia en la magnitud del efecto. Finalmente, los datos del estudio IVVE no fueron publicados aún en una revista indexada al momento del cierre de este análisis, y provienen de la presentación en un congreso científico, por lo que potencialmente podría haber una modificación en sus resultados o interpretación diferente a la que hemos utilizado para este análisis.

## CONCLUSIÓN

En este metaanálisis de seis ensayos controlados aleatorizados, la vacunación contra la influenza se asoció con una reducción del riesgo relativo del 33% y del 36%

en la mortalidad por todas las causas y cardiovascular, respectivamente en pacientes con ECV.

En las últimas décadas se ha acumulado evidencia a favor de los efectos cardioprotectores de la vacuna contra la influenza en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Intentamos promover un consenso, a partir del mayor nivel de evidencia, con respecto a los beneficios persistentes de la vacuna contra la influenza en pacientes con ECV, con la inclusión de dos nuevos ensayos clínicos en EAC e IC, donde se confirma la asociación de la vacunación con la reducción de riesgo en sujetos con ECV. El presente metaanálisis puede ayudar a los profesionales de la salud a recomendar firmemente la vacunación contra la influenza para la prevención secundaria de los eventos cardiovasculares.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

### BIBLIOGRAFÍA

- Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11:372-93. <https://doi.org/10.1111/irv.12470>
- Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J* 2004;31:4-13.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70233-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70233-6)
- Estabragh ZR, Mammias AM. The cardiovascular manifestations of influenza: A systematic review. *Int J Cardiol* 2013;167:2397-403. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.274>
- Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:3039-45. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.25.3039>
- 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000048190.68071.2B>
- Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158:1769-76. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.16.1769>
- Ahmed AE, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic. *Lancet* 1995;346:591-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91434-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91434-X)
- Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet* 2018;391:426-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30143-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30143-0)
- Loomba RS, Aggarwal S, Shah PH, Arora RR. Influenza Vaccination and Cardiovascular Morbidity and Mortality: Analysis of 292,383 Patients. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012;17:277-83. <https://doi.org/10.1177/1074248411429965>
- Johnstone J, Loeb M, Teo KK. Influenza vaccination and major adverse vascular events in high-risk patients. *Circulation* 2012;126:278-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071100>
- Chothani A, Shah N, Patel NJ, Deshmukh A, Singh V, Patel N, et al. Vaccination Serology Status and Cardiovascular Mortality: Insight from NHANES III and Continuous NHANES. *Postgrad Med* 2015;127:561-4. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1064300>
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices - united states, 2017-18 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2017;66:1-20. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6602a1>
- Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, et al.; American Heart Association; American College of Cardiology. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *Circulation* 2006;114:1549-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178242>
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- Liprandi AS, Liprandi MIS, Zaidel EJ, Aisenberg GM, Baranchuk A, Barbosa ECD, et al. Influenza Vaccination for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Americas: Consensus document of the Inter-American Society of Cardiology and the World Heart Federation. *Glob Heart* 2021;1655. <https://doi.org/10.5334/gh.1069>
- Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, Lone AN, Khan MZ, Khan MS, Navar AM, Gulati M, Johnson H, Baum S, Michos ED. Effects of Influenza Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019636. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019636>
- Rodrigues BS, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ, Caldeira D. Influenza vaccination in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* 2020;106:350-7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315193>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006-12. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- Song F, Khan KS, Dinnes J, Sutton AJ. Asymmetric funnel plots and publication bias in meta-analyses of diagnostic accuracy. *Int J Epidemiol* 2002;31:88-95. <https://doi.org/10.1093/ije/31.1.88>
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* 2016;5:210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.018>
- Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD



- study. *Eur Heart J* 2008;29:1350-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm581>
27. Keshtkar-Jahromi M, Vakili H, Rahnavardi MT. The efficacy of influenza vaccination in reducing cardiovascular events in patients with coronary artery diseases: IVCAD study. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:S395-6.
28. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:1730-5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr004>
29. Fröbert O, Götberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christiansen EH, MacIntyre CR, et al. Influenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Circulation* 2021;144:1476-84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042>
30. IVVE Loeb M. Influenza vaccine to prevent adverse vascular events - IVVE. Presented at the American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2022), Washington, DC, April 3, 2022. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2022/04/02/15/50/IVVE>. Acceso 1 de Mayo 2022. <https://doi.org/10.1055/a-1700-6411>
31. McCarthy Z, Xu S, Rahman A, Bragazzi NL, Corrales-Medina VF, Lee J, et al. Modelling the linkage between influenza infection and cardiovascular events via thrombosis. *Sci Rep* 2020;10:14264. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70753-0>
32. Vardeny O, Solomon SD. Influenza vaccination: a one-shot deal to reduce cardiovascular events. *Eur Heart J* 2017;38:334-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw560>
33. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009 [published correction appears in *MMWR Recomm Rep*. 2009;58:896-7.
34. Al Rifai M, Khalid U, Misra A, Liu J, Nasir K, Cainzos-Achirica M, et al. Racial and geographic disparities in influenza vaccination in the U.S. among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease: renewed importance in the setting of COVID-19. *Am J Prev Cardiol* 2021;5:100150. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100150>
35. Bhatt AS, Liang L, DeVore AD, Fonarow GC, Solomon SD, Vardeny O, et al. Vaccination trends in patients with heart failure: insights From Get With The Guidelines-Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:844-55. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.012>
36. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD005050 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005050.pub3>
37. Villarreal R, Zaidel EJ, Cestari HG, Mele EF, Sosa Liprandi MI, Sosa Liprandi A. Vacunación antigripal y antineumocócica en pacientes con enfermedad cardiovascular: proyecto piloto. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:607-9.
38. Wolff AM, Taylor SA, McCabe JF. Using checklists and reminders in clinical pathways to improve hospital inpatient care. *Med J Aust*. 2004;181:428-31. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2004.tb06366.x>
39. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, Vasán RS, Jeppesen JL, Smith JG, et al. Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation* 2017;135:1214-23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025941>
40. Michos ED, Udell JA. Am I Getting the Influenza Shot Too?: Influenza Vaccination as Post-Myocardial Infarction Care for the Prevention of Cardiovascular Events and Death. *Circulation* 2021;144:1485-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057534>
41. Yu S, Jin J, Chen Z, Luo X. High-intensity statin therapy yields better outcomes in acute coronary syndrome patients: a meta-analysis involving 26,497 patients. *Lipids Health Dis*. 2020;19:194. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01369-6>
42. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J.  $\beta$  Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7200.1730>
43. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355:1575-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02212-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02212-1)
44. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA Jr, Kundu S, Vasán RS, Tindle HA. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322:642-50. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10298>

## MATERIAL SUPLEMENTARIO

## Material suplementario Tabla 1: Características de los estudios

FLUCAD 2008	Métodos	Escenario: Polonia; unicéntrico; pacientes hospitalizados vacunados dentro de 1 semana de la intervención coronaria antes del alta del hospital; pacientes ambulatorios vacunados durante las visitas al consultorio del cardiólogo. Diseño: aleatorización individual, grupos paralelos, doble ciego
	Participantes	N: 658 (325/352) que completaron en el grupo de intervención y 333/333 en el grupo de control). Pacientes de 30 a 80 años con enfermedad arterial coronaria confirmada por angiografía con $\geq 50\%$ de estenosis de $\geq 1$ arteria coronaria epicárdica. Edad: intervención: 58,8 años (rango 35 a 80); control: 58,1 años (rango 32 a 80) Sexo (% hombres): intervención: 71,1%; control: 73,9%
	Intervenciones	Grupo de intervención (n = 325): inyección intramuscular de dosis única de 0,5 ml (15 $\mu$ g) de vacuna antigripal de subunidades inactivadas que contiene hemaglutinina de cada una de las siguientes cepas: A/Nueva Caledonia/20/99 (H1N1), A/Christchurch/28/03 (H3N2), B/Jiangsu/10/03. Grupo de control (n = 333): componentes de la vacuna que contienen placebo excepto antígenos virales
	Resultados	Resultados primarios: muerte cardiovascular dentro de los 12 meses posteriores a la vacunación Resultados secundarios: evento cardíaco adverso mayor (MACE) (compuesto de: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio [o revascularización coronaria y evento isquémico coronario (MACE u hospitalización por isquemia miocárdica) a los 12 meses), revascularización coronaria, hospitalización por isquemia miocárdica, infarto de miocardio, eventos adversos
	Notas	La financiación principal no estuvo relacionada a la industria (subvención del Ministerio de Educación y Ciencia de Polonia), vacuna y placebo proporcionados por Solvay Pharmaceuticals B.V.
FLUVACS 2004	Métodos	Escenario: Argentina; 6 centros Diseño: aleatorización individual, grupos paralelos
	Participantes	N: 301 (292/301 /200 completaron el estudio). Criterios de inclusión: > 21 años; 2 grupos: (1) pacientes con infarto de miocardio (IAM) con o sin elevación del segmento ST ocurrido durante las 72 horas previas; (2) pacientes sometidos a angioplastia coronaria (ATC)
	Intervenciones	Grupo de intervención (n = 100 IAM, 51 ATC): inyección intramuscular de dosis única de 0,5 ml que contiene virus similar a A/Moscú/10/99, virus similar a A/Nueva Caledonia/20/99 (H1N1) y AB/Sichuan Virus similar a /379/99 Grupo de control (n = 100 IAM, 50 ATC): solución salina
	Resultados	Resultados primarios: muerte cardiovascular Resultados secundarios: criterio de valoración doble o criterio de valoración triple de muerte cardiovascular, IAM no fatal o isquemia grave recurrente; infarto agudo de miocardio, rehospitalización
	Notas	

(continúa)

(continuación)

IAMI 2021	Métodos	Ensayo aleatorizado, doble ciego, iniciado por un investigador 30 centros en 8 países (Suecia, Dinamarca, Noruega, Letonia, Reino Unido, República Checa, Bangladesh y Australia) desde octubre de 2016 hasta febrero de 2020
	Participantes	Pacientes con IAM reciente o ATC fueron aleatorizados en forma doble ciego 1:1 para vacunarse contra la influenza (n = 1272) o placebo de solución salina (n = 1260). El ensayo se detuvo antes de tiempo debido a la pandemia de COVID-19 el 1 de marzo de 2020. Criterios de inclusión: Edad $\geq$ 18 años. Infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) o sin I (IAMSEST) con angiografía coronaria completa o ATC. Pacientes con enfermedad arterial coronaria estable >75 años de edad con factores de riesgo adicionales. Edad media de los pacientes: 60 años. Porcentaje mujeres: 18,2%. Otros rasgos/características destacadas: 35,5% fumadores actuales. 54,5% con IAMCEST, 45,2% IAMSEST, 0,3% con EAC estable. 74,3% tratados con ATC
	Intervenciones	El contenido de la vacuna contra la influenza fue consistente con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud según la temporada y el hemisferio; vacuna inactivada trivalente (Vaxigrip) en la temporada 2016 del Hemisferio Norte y vacuna inactivada tetra-valente (Vaxigrip Tetra o FluQuadri) en las siguientes temporadas (Tabla I del Suplemento de Datos). La vacuna contra la influenza fue proporcionada por Sanofi Pasteur, que no participó en el diseño o la realización del estudio ni en la preparación o revisión del artículo. El placebo era una solución salina normal al 0,9% estéril
	Resultados	El punto final primario fue el compuesto de muerte por todas las causas, IAM o trombosis del stent a los 12 meses después de la aleatorización, evaluado durante una entrevista telefónica con los participantes o sus familiares. Los 3 componentes del punto final compuesto primario más la muerte cardiovascular, todos a los 12 meses, se consideraron puntos finales de eficacia secundarios clave. Los puntos finales exploratorios secundarios incluyeron revascularización no planificada; apoplejía o ataque isquémico transitorio; la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o trombosis del stent; y hospitalización por insuficiencia cardíaca o por arritmia.
	Notas	
IVCAD 2009	Métodos	Escenario: Irán; centro médico, hospitalario y ambulatorio Diseño: aleatorización individual, grupos paralelos
	Participantes	N: 278 (135/141 completaron en el grupo de intervención y 131/137 en el grupo control) Criterios de inclusión: adultos $\geq$ 25 años con angina estable y estenosis arterial coronaria confirmada (por angiografía) o infarto de miocardio agudo, en evolución o reciente (después de recuperarse de la fase aguda) Edad: intervención: 54,9 DE 9,0 años; control: 54,5 DE 9,2 años Sexo (% hombres): intervención: 66%; control: 67%
	Intervenciones	Grupo de intervención (n = 141): inyección intramuscular de una dosis de 0,5 ml de vacuna contra la influenza; la vacuna contenía 15 $\mu$ g de hemaglutinina de cada una de las 3 cepas: Islas Salomón/3/2006 (H1N1), Wisconsin/67/2005 (H3N2) y Malasia/2506/2004 (B) según las directrices de la OMS para la vacunación antigripal campaña de 2007- 2008 Grupo control (n = 137): inyección intramuscular de una dosis de 0,5 ml de placebo
	Resultados	Resultados primarios: síndrome coronario agudo (incluidos infarto de miocardio y angina inestable), revascularización coronaria, muerte cardiovascular Resultados secundarios: número de episodios de influenza, variables fisiológicas, eventos adversos
	Notas	

(continúa)

(continuación)

IVVE 2022	Métodos	Escenario: países de China (14%), India (23%) y Africa (40%)Diseño: ensayo controlado aleatorizado
	Participantes	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca y clase funcional NYHA II, III y IV. Edad media de los pacientes: 57 años. Porcentaje mujeres: 51%. Porcentaje con diabetes: 23%.NYHA clase II: 69%, III 26%, IV 4%. Función ventricular izquierda: ≤30%: 32%, 31-39%: 24%. Infarto de miocardio (IM) previo: 2 1%
	Intervenciones	Vacuna antigripal inactivada 0,5 ml por vía intramuscular (n = 2560) o placebo correspondiente (n = 2569)
	Resultados	Resultado primario: resultado compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca Resultados secundarios: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones por todas las causas y muerte por todas las causas solas.
	Notas	Financiamiento: El Esquema Conjunto de Ensayos de Salud Global, que está financiado por el Departamento para el Desarrollo Internacional del Reino Unido, el Consejo de Investigación Médica, el Instituto Nacional de Investigación en Salud y Wellcome Trust. Sanofi Pasteur proporciona la vacuna contra la gripe para el ensayo.
Phrommintikul et al. 2011	Métodos	Lugar: Tailandia; Departamento de Medicina Interna, no se indicaron detalles Diseño: aleatorización individual, grupos paralelos Fechas y seguimiento: contratación de noviembre de 2007 a octubre de 2008; seguimiento 12 meses
	Participantes	N: 442 (220/221 completadores en el grupo de intervención y 217/218 en el grupo control)Criterios de inclusión: pacientes > 50 años ingresados con síndrome coronario agudo dentro de las 8 semanas Edad: intervención: 65 DE 9 años; control: 67 DE 9 años Sexo (% hombres): intervención: 61%; control: 52%
	Intervenciones	Grupo de intervención (n = 221): inyección intramuscular de dosis única de 0,5 ml de vacuna antigripal inactivada fraccionada (sin más detalles)Grupo control (n = 218): sin intervención
	Resultados	Resultados primarios: resultados cardiovasculares (infarto de miocardio, angina inestable, hospitalización por síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular)Resultados secundarias: no informadas
	Notas	

ATC: Angioplastia coronaria, COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019, IAM: Infarto agudo de miocardio, MACE: Evento cardíaco adverso mayor.

Material suplementario

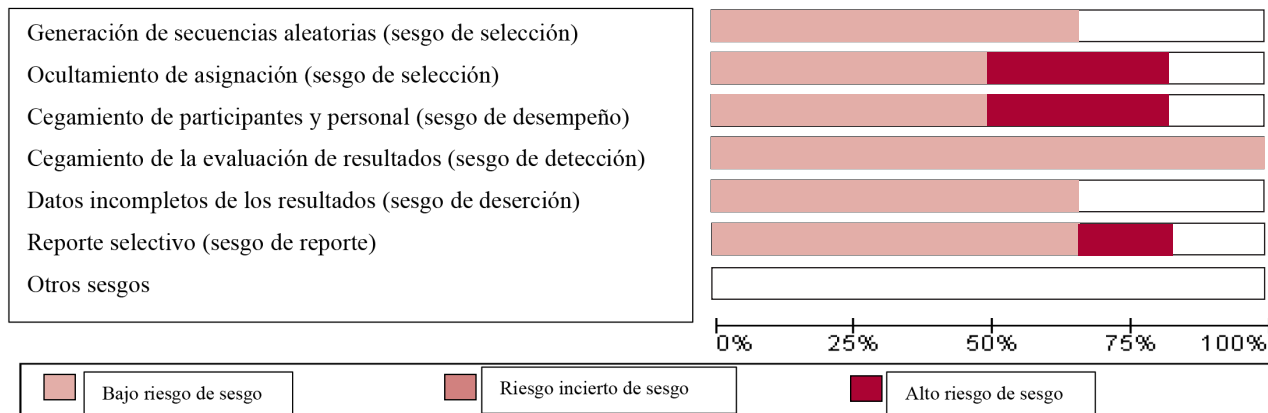
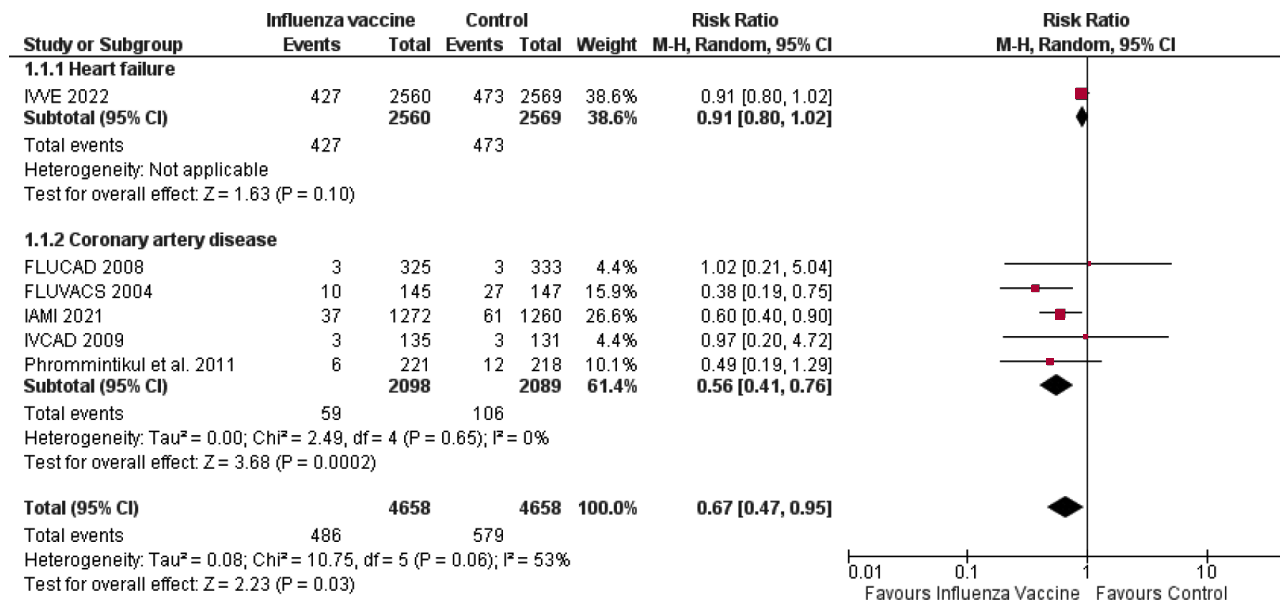


Fig. 1. Elemento de riesgo de sesgo en todos los estudios incluidos

	Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Ocultamiento de asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño)	Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Datos incompletos de los resultados (sesgo de deserción)	Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Otros sesgos
FLUCAD 2008	+	+	+	+	+	+	
FLUVACS 2004				+	+	-	
IAMI 2021	+	+	+	+	+	+	
IWCAD 2009		-	-	+		+	
IWE 2022	+	+	+	+			
Phrommintikul et al. 2011	+	-	-	+	+	+	

Fig. 2. Riesgo de sesgo para cada estudio incluido



**Fig. 3.** Forest plot del riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad arterial coronaria con vacuna contra la influenza versus placebo