



## Artículo de Revisión

## Vacunas en cardiología, una estrategia subutilizada para reducir el riesgo cardiovascular residual

Sebastián García-Zamora<sup>1,2a</sup>, Laura Pulido<sup>3,4b</sup>Recibido: 31 de enero 2024  
Aceptado: 22 de febrero 2024  
En línea: 28 de febrero 2024

## Filiación de los autores

- <sup>1</sup> Unidad Coronaria del Sanatorio Delta, Rosario, Argentina.  
<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario (UNR).  
<sup>3</sup> Servicio de Neumonología del Hospital Italiano de Rosario, Rosario, Argentina.  
<sup>4</sup> Facultad de Medicina, Instituto Universitario Italiano de Rosario (IUNIR).  
<sup>a</sup> Cardiólogo clínico  
<sup>b</sup> Neumóloga clínica

## Correspondencia

Sebastián García-Zamora  
Servicio de Cardiología, Sanatorio Delta. Mendoza 1560, Rosario, Argentina.

## Correo

sebagz83@gmail.com.

## Fuente de financiamiento

Autofinanciado

## Conflictos de interés

SGZ ha recibido fondos de la Federación Mundial del Corazón para investigar sobre influenza; además, ha realizado actividades académicas con Bayer, Sanofi Pasteur, Seqirus y GlaxoSmithKline. LP ha realizado actividades académicas con Sanofi Pasteur, Pfizer, Merck Sharp and Dohme y GlaxoSmithKline.

## Citar como

García-Zamora S, Pulido L. Vacunas en cardiología, una estrategia subutilizada para reducir el riesgo cardiovascular residual. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2024;5(1):29-39. doi: 10.47487/apcyccv.v5i1.349.



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

## RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte en adultos de todo el mundo. Desde hace décadas se ha documentado que las infecciones en general, y particularmente las que involucran el aparato respiratorio, incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y la mortalidad por todas las causas. Los mecanismos por los que las infecciones incrementan los eventos cardiovasculares son complejos, e incluyen la activación del sistema inmune, la inflamación sistémica, estados de hipercoagulabilidad, activación del sistema simpático y el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. En las infecciones respiratorias se agrega la hipoxemia. Estos mecanismos se interrelacionan, generando disfunción endotelial y accidentes de placa, y/o depresión miocárdica e insuficiencia cardíaca. Estos mecanismos pueden producir eventos cardiovasculares *de novo* o descompensar patologías preexistentes. Existe evidencia contundente de que las vacunas contra influenza, neumococo, herpes-zoster, COVID-19 y virus sincicial respiratorio son seguras en personas con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular establecida. Incluso, la vacuna contra influenza ha demostrado ser segura cuando se administra en el período agudo de un síndrome coronario agudo en individuos que reciben angioplastia. Además de esto, estas intervenciones reducen la incidencia de eventos cardiovasculares en personas con riesgo cardiovascular incrementado. Sin embargo, las tasas de vacunación son marcadamente subóptimas. En el presente manuscrito se revisa la evidencia de la relación entre infecciones y eventos cardiovasculares. Además, se examina el rol de las inmunizaciones como una herramienta para reducir estos eventos y disminuir el riesgo cardiovascular residual. Finalmente, se plantea la necesidad de optimizar las tasas de vacunación en personas con cardiopatías.

**Palabras clave:** Vacunas; Influenza; Neumonía Neumocócica; Herpes Zóster; COVID-19; Virus Sincicial Respiratorio Humano; Prevención (Fuente: DeCS-Bireme).

## ABSTRACT

## Vaccines in cardiology, an underutilized strategy to reduce the residual cardiovascular risk

Cardiovascular diseases stand as the leading cause of mortality among adults globally. For decades, comprehensive evidence has underscored the correlation between infections, particularly those involving the respiratory system, and an elevated risk of cardiovascular and cerebrovascular events, as well as all-cause mortality. The mechanisms through which infections heighten cardiovascular events are intricate, encompassing immune system activation, systemic inflammation, hypercoagulable states, sympathetic system activation, and increased myocardial oxygen demand. Respiratory infections further contribute hypoxemia to this complex interplay. These mechanisms intertwine, giving rise to endothelial dysfunction, plaque ruptures, myocardial depression, and heart failure. They can either instigate *de novo* cardiovascular events or exacerbate pre-existing conditions. Compelling evidence supports the safety of influenza, pneumococcal, herpes zoster, COVID-19 and respiratory syncytial virus vaccines in individuals with cardiovascular risk factors or established cardiovascular disease. Notably, the influenza vaccine has demonstrated safety even when administered during the acute phase of a myocardial infarction in individuals undergoing angioplasty. Beyond safety, these vaccinations significantly reduce the incidence of cardiovascular events in individuals with an augmented cardiovascular risk. Nevertheless, vaccination rates remain markedly suboptimal. This manuscript delves into the intricate relationship between infections and cardiovascular events. Additionally, we highlight the role of vaccinations as a tool to mitigate these occurrences and reduce residual cardiovascular risk. Finally, we emphasize the imperative need to optimize vaccination rates among individuals with heart diseases.

**Keywords:** Vaccines; Influenza; Pneumonia, Pneumococcal; Herpes Zoster; COVID-19; Respiratory Syncytial Virus, Human; Prevention (Source: MeSH-NLM)

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares representan hoy en día la primera causa de muerte en el mundo, tanto en países desarrollados como aquellos en vías de desarrollo<sup>(1,2)</sup>. América Latina no es la excepción, y los datos disponibles sugieren que las enfermedades cardiovasculares producen casi el doble de muertes que todas las neoplasias en su conjunto. El avance de las enfermedades crónicas no transmisibles por sobre las enfermedades infectocontagiosas se ha denominado «transición epidemiológica», y ha generado que se intensifiquen los esfuerzos por reducir la carga de estas enfermedades<sup>(3)</sup>.

Así, y a pesar de los avances en el tratamiento de los individuos en prevención primaria y secundaria, un número importante de estos continúa experimentando eventos cardiovasculares mayores o muerte. La ocurrencia de eventos cardiovasculares, a pesar de estar recibiendo un tratamiento preventivo acorde al contexto clínico, ha sido denominado «riesgo cardiovascular residual» y se asocia a la presencia de estados inflamatorios de distinta índole, entre los cuales se encuentran las infecciones<sup>(4)</sup>. En la presente revisión analizaremos el papel de las infecciones como «gatillo» (*trigger*) de eventos cardiovasculares, y el rol de las inmunizaciones para prevenir la ocurrencia de estos eventos.

## Infecciones y eventos cardiovasculares

Desde hace varias décadas se ha documentado que las infecciones agudas se asocian a un aumento transitorio de los eventos cardio y cerebrovasculares<sup>(2,5,6)</sup>. Los mecanismos por los que estos fenómenos ocurren son variados, e incluyen la activación del sistema inmune, con la consiguiente inflamación sistémica, la

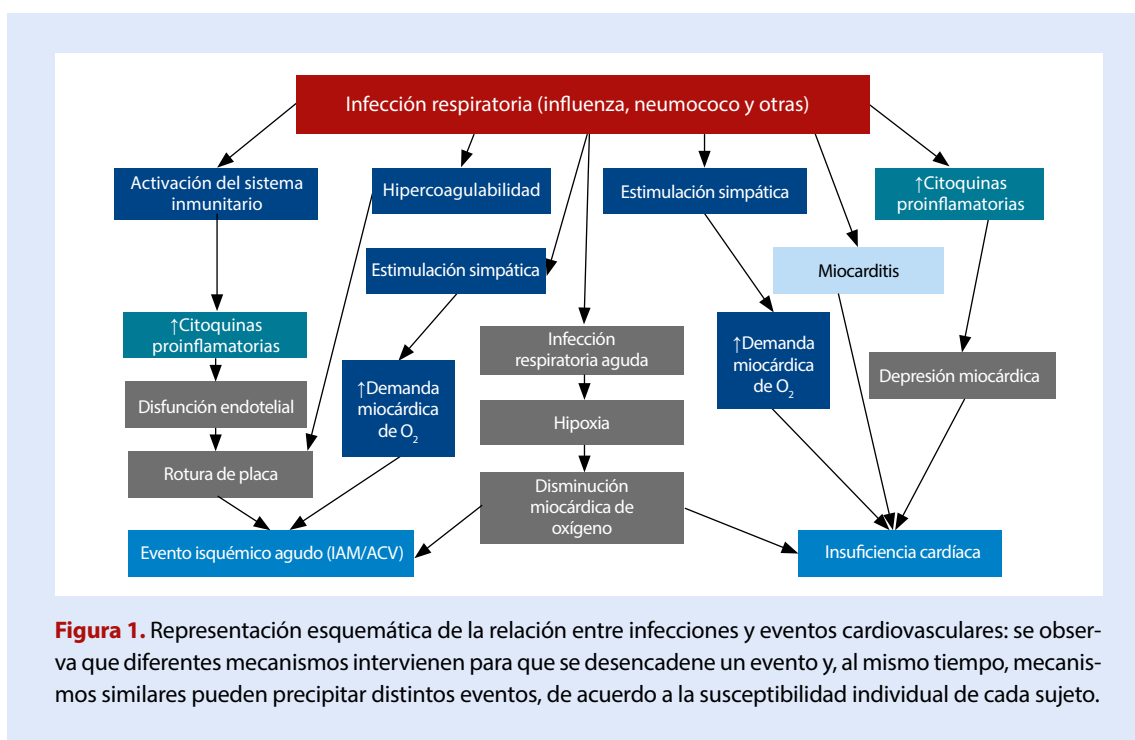
generación de un estado de hipercoagulabilidad, la activación del sistema simpático, y el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno (**Figura 1**)<sup>(2)</sup>. Estos mecanismos se interrelacionan, generan disfunción endotelial, accidentes de placa, y/o depresión miocárdica e insuficiencia cardíaca. Además, en ocasiones, se produce un daño miocárdico directo (miocarditis) y, en las infecciones respiratorias, también puede coexistir hipoxemia con la consiguiente reducción del aporte de oxígeno a los tejidos<sup>(2)</sup>.

Independientemente de los mecanismos subyacentes, las infecciones precipitan eventos vasculares, tanto *de novo*, en personas sin antecedentes previos, como eventos agudos descompensando las enfermedades de base de aquellos individuos con patologías preexistentes<sup>(7)</sup>. Esto llevó a explorar el uso de antimicrobianos en pacientes con enfermedad cardiovascular para prevenir nuevos eventos. Sin embargo, una revisión sistemática y metaanálisis reciente que incluyó 38 ensayos clínicos con 26 638 participantes concluyó que no existe evidencia que sustente este uso para prevención cardiovascular<sup>(8)</sup>. Incluso, esta revisión sugiere que el uso de macrólidos y quinolonas en prevención cardiovascular podría ser perjudicial.

Por otra parte, las vacunas son estrategias con probada eficacia para reducir enfermedades infectocontagiosas, especialmente sus formas más graves. Debido a ello, en años recientes ha cobrado interés el rol de las inmunizaciones para reducir los eventos cardiovasculares<sup>(2)</sup>.

## Vacuna contra influenza

Existen cuatro tipos de virus de influenza: A, B, C y D; de ellos, solamente los virus A y B tienen relevancia clínica en humanos. Los virus de influenza A se subdividen de acuerdo a dos proteínas de superficie (H y N), y existen más de 130 subtipos. Los virus de



**Figura 1.** Representación esquemática de la relación entre infecciones y eventos cardiovasculares: se observa que diferentes mecanismos intervienen para que se desencadene un evento y, al mismo tiempo, mecanismos similares pueden precipitar distintos eventos, de acuerdo a la susceptibilidad individual de cada sujeto.

influenza B se subdividen en dos linajes: Victoria y Yamagata, existiendo múltiples subgrupos (denominados formalmente «subclados»). Los diferentes virus de influenza producen epidemias anuales típicamente en temporada invernal (entre abril y octubre en el hemisferio sur), aunque existe circulación viral durante todo el año. Desde hace años se ha documentado que concomitantemente con el aumento de casos de influenza («picos») durante los meses invernales se produce también un incremento exponencial de los eventos cardiovasculares, principalmente infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular<sup>(6,9,10)</sup>. A pesar de que la vacunación es una estrategia eficaz para prevenir las formas graves y las complicaciones de la influenza, las tasas de vacunación son subóptimas en diversas regiones del planeta<sup>(11)</sup>. En Latinoamérica, algunas series muestran que más de la mitad de las personas con indicación para recibir la vacuna contra influenza no se encuentran inmunizados<sup>(12,13)</sup>.

### Reducción de eventos cardiovasculares con la vacuna contra influenza

Debido a la relación existente entre infecciones, inflamación y eventos cardiovasculares, diversos estudios evaluaron el rol de la vacuna contra influenza para reducir estos eventos<sup>(5,6,8,14)</sup>. Uno de los estudios pioneros fue el ensayo FLUVACS, realizado en Argentina, el cual fue un estudio randomizado y unicéntrico donde se observó que, al cabo de 1 año de seguimiento, los pacientes vacunados luego de un evento coronario o una revascularización programada tuvieron menor mortalidad y eventos cardiovasculares<sup>(14)</sup>. Estas observaciones fueron confirmadas por un metaanálisis de ensayos clínicos, el cual encontró que la vacuna contra influenza produjo una reducción del 36% de eventos cardiovasculares mayores (riesgo relativo [RR] de 0,64, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,48-0,86; p=0,003) en individuos de alto riesgo cardiovascular<sup>(15)</sup>.

En el año 2021 se publicó una nueva revisión sistemática y metaanálisis, la cual incluyó no solo ensayos clínicos, sino también estudios observacionales<sup>(16)</sup>. Los autores encontraron que la vacunación contra influenza en pacientes de alto riesgo cardiovascular o con enfermedad cardiovascular establecida redujo la mortalidad total (RR 0,75, IC95%: 0,60-0,93; p=0,01), la mortalidad cardiovascular (RR 0,82, IC95%: 0,80-0,84; p<0,01) y los eventos cardiovasculares mayores (RR 0,87, IC95%: 0,80-0,94; p<0,01)<sup>(16)</sup>.

Ese mismo año se conocieron los resultados del ensayo clínico IAMI, un estudio randomizado y doble ciego, el cual enroló participantes durante la fase aguda de un síndrome coronario agudo, o una angioplastia de alto riesgo. Los participantes fueron vacunados entre 24 h previas y 48 h posteriores al procedimiento hemodinámico<sup>(17)</sup>. El grupo que recibió vacuna contra influenza experimentó una menor mortalidad total (Hazard ratio [HR] 0,59, IC95%: 0,39-0,89; p=0,01) y mortalidad cardiovascular (HR 0,59, IC95%: 0,39-0,90; p=0,014) a los 12 meses de seguimiento, sin aumento de los eventos adversos (EA) totales, ni los EA serios, a pesar del tratamiento antiagregante y anticoagulante<sup>(17)</sup>.

### Grupos de riesgo y poblaciones que deben vacunarse

Los grupos de mayor riesgo para presentar complicaciones por influenza son:

- Los extremos de la vida: las personas de 65 años o más, y los niños de 6 meses a 5 años, aun en ausencia de comorbilidades son los más propensos a sufrir formas graves de la enfermedad.
- Las personas de 5 a 64 años de edad, pero con factores de riesgo o comorbilidades (**Tabla 1**).

Sin embargo, debido a que las vacunas contra influenza son intervenciones altamente seguras, Estados Unidos, luego

**Tabla 1.** Resumen de comorbilidades y condiciones que incrementan el riesgo de formas graves y complicaciones ante la infección por influenza, desde una perspectiva eminentemente cardiológica (adaptada de las referencias 2 y 18). Las personas con estas condiciones tienen indicación anual de vacunación contra influenza

<b>Enfermedades cardíacas</b>
- Insuficiencia cardíaca*, enfermedad coronaria con o sin revascularización, reemplazo valvular, valvulopatías moderadas o severas, hipertensión pulmonar, trasplante cardíaco.
- Cardiopatías congénitas de cualquier severidad.
<b>Comorbilidades frecuentes en cardiología</b>
- Diabetes de cualquier tipo, enfermedades respiratorias crónicas (EPOC y asma de cualquier gravedad), embarazadas en cualquier trimestre de la gestación y puérperas hasta el egreso de la maternidad (máximo 10 días), obesos con índice de masa corporal ≥40 kg/m2, insuficiencia renal crónica en diálisis o con expectativas de ingresar a diálisis en los siguientes seis meses, síndrome nefrótico, enfermedad hepática crónica (incluyendo cirrosis), neoplasias de órgano sólido en tratamiento, trasplantados de cualquier órgano.
- Toda persona que trabaja en instituciones de salud
<b>Otros</b>
- Entidades varias: hernia diafragmática, personas traqueostomizadas, desnutrición grave, asplenia funcional o anatómica (incluida anemia drepanocítica), retraso madurativo en menores de 18 años, enfermedades neuromusculares con compromiso respiratorio y malformaciones congénitas graves, convivientes de enfermos oncohematológicos o de prematuros menores de 1500 g.
- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (tanto oncohematológicas como no), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), utilización de medicación inmunosupresora (como metotrexato, azatioprina o fármacos biológicos), o uso de corticoides en altas dosis por más de 14 días. Tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico en menores de 18 años.

\* Independientemente de la fracción de eyección  
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

de la epidemia por gripe H1N1, simplificó su esquema de vacunación, instando a que todas las personas mayores a 6 meses se vacunen anualmente<sup>(18)</sup>. Esta estrategia posee como beneficio adicional disminuir la circulación viral<sup>(19)</sup>. En otros países, debido principalmente a cuestiones de costos y accesibilidad, las recomendaciones se centran en priorizar a las poblaciones más vulnerables<sup>(2,19)</sup>.

De forma simplificada, todas las patologías cardiovasculares constituyen un factor de riesgo que requiere vacunación anual contra influenza independientemente de la edad, a excepción de la hipertensión arterial aislada<sup>(2,18)</sup>. Al mismo tiempo, merece remarcar que todas las personas que trabajan en el ámbito de la salud deben vacunarse anualmente.

### Esquema de vacunación contra influenza

Los virus de la influenza tienen una elevada capacidad de modificar los componentes antigénicos de su estructura de superficie. Así, las cepas que circulan anualmente se modifican, e incluso en ocasiones circula más de una cepa en una misma temporada. Esto explica la necesidad de la vacunación anual contra influenza<sup>(2,18,19)</sup>.

Tradicionalmente, se ha planteado que la vacuna debía administrarse al final del verano o a principios del otoño (entre marzo y abril en el hemisferio sur), ya que la seroprotección se obtiene a las 2-3 semanas de la vacunación, de forma tal de generar adecuado nivel de anticuerpos previo al inicio de los meses con alta circulación viral. Sin embargo, debe tenerse presente que existe circulación viral durante todo el año, y esto ocurre particularmente en los climas tropicales<sup>(20)</sup>. Además, frecuentemente se producen aumentos anticipados o retrasados de los casos de influenza, o inclusive, más de un «pico» en el año<sup>(20)</sup>. Debido a esto, y dada la reducción de eventos cardiovasculares mayores y muerte con la vacunación, la mejor estrategia consiste en administrar la vacuna siempre que se tenga contacto con una persona de riesgo, si la misma no ha sido vacunada el año previo, o durante la temporada en curso<sup>(17)</sup>. Además, en las zonas con estacionalidad marcada es razonable administrar una nueva dosis de vacuna contra influenza previo al inicio de alta circulación viral, si la última dosis de la vacuna se ha recibido hace más de 6 meses.

Un aspecto que merece ser destacado es que, a pesar de las variaciones en las cepas virales, las vacunas contra influenza han demostrado ser efectivas aun cuando no hay una correlación completa con las cepas circulantes<sup>(21)</sup>.

### Vacunas disponibles e implicancias de estas

Globalmente, las vacunas antigripales pueden ser trivalentes (contienen dos cepas diferentes de influenza A y un linaje de virus B) o tetravalentes (contienen dos cepas de influenza A y dos linajes B)<sup>(18,19)</sup>. Hace más de una década, se ha documentado que las personas mayores presentan menor respuesta inmune frente a diferentes patógenos, lo cual ha sido denominado «inmunosenescencia»<sup>(2,22)</sup>. Más recientemente, se ha observado que, paralelamente, los individuos mayores experimentan un estado de inflamación permanente, lo cual se ha llamado *inflammaging*, factor que también influye negativamente en la respuesta inmune.

Para tratar de compensar esta menor respuesta inmune, tanto a patógenos como a la vacunación, se han desarrollado las vacunas antigripales mejoradas: las vacunas adyuvantadas (que utilizan el adyuvante MF59, una emulsión de aceite en agua) y las vacunas de altas dosis (que contienen 60 µg de cada antígeno viral, en lugar de 15 µg). Las *vacunas mejoradas* han demostrado ser superiores a las vacunas estándar, tanto en la generación de anticuerpos como en la prevención de hospitalizaciones<sup>(19,23-25)</sup>, debido a lo cual son las estrategias recomendadas en personas de 65 años o más, o en las poblaciones de mayor riesgo (**Tabla 1**)<sup>(18,19)</sup>. Hasta el momento, todas las vacunas mejoradas han demostrado beneficios similares en la reducción de eventos clínicamente significativos<sup>(18,25,26)</sup>.

### Aspectos prácticos de la vacunación antigripal

- Se puede administrar simultáneamente con otras vacunas, pero debe ser aplicada en sitios diferentes.
- En personas anticoaguladas debe administrarse en la región deltoidea, no existe beneficio al utilizar la vía intramuscular o subcutánea profunda, prefiriéndose la vía con la cual el operador posea más experiencia<sup>(2)</sup>. Sí deberá realizarse una compresión más prolongada (dos minutos aproximadamente), para asegurar la hemostasia.
- En personas anticoaguladas que utilizan antagonistas de la vitamina K, deberá corroborarse que se encuentren en rango terapéutico, idealmente con un INR <2,5. En quienes utilizan anticoagulantes orales directos, se puede omitir una toma de los estos<sup>(2)</sup>.
- Es una vacuna de agentes inactivados (muertos); esto implica que los virus no se replican en el organismo. Por ello, se puede aplicar en pacientes inmunosuprimidos.
- Los cuadros leves, como catarro, rinitis, diarrea o el estar recibiendo antibióticos no representan una contraindicación para recibir la vacuna.
- Solo 0,2% de los adultos y 1,3% de los niños son alérgicos al huevo<sup>(2,18)</sup>, y se produce 1 caso de anafilaxia por cada millón de dosis de vacuna administrada<sup>(27)</sup>. Por ello, la mayoría de las personas pueden ser vacunadas, aun con alergia documentada al huevo<sup>(2,18)</sup>.
- Las contraindicaciones son excepcionales, y comprenden el antecedente de una reacción anafiláctica a la vacuna o a alguno de sus componentes, o haber padecido un síndrome de Guillain-Barré dentro de las seis semanas luego de la vacuna (habiendo descartado otras etiologías de este cuadro).

## Vacuna antineumocócica

Las infecciones neumocócicas representan la primera causa de muerte por enfermedades prevenibles por vacunas a nivel mundial<sup>(28)</sup>. El *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es responsable de múltiples cuadros infecciosos, pudiendo originar, además de neumonías, otras entidades graves como meningitis o endocarditis<sup>(2)</sup>. Aproximadamente una de cada cuatro neumonías

adquiridas en la comunidad tiene como agente causal al neumococo. Si bien tiene tratamiento antibiótico específico, su letalidad no ha variado en las últimas décadas<sup>(19)</sup>.

Esta enfermedad posee una distribución bimodal, afecta principalmente a niños pequeños, debido a la inmadurez de su sistema inmune, y a adultos mayores, debido a la inmunosenescencia<sup>(2,19,22)</sup>.

**Vacunas disponibles, indicaciones e implicancias de estas**

Hoy en día existen tres vacunas disponibles para su uso clínico:

- Vacuna polisacárida de 23 serotipos (VPN23).
- Vacuna conjugada de 13 serotipos (VCN13).
- Vacuna conjugada de 20 serotipos (VCN20): recientemente aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), y disponible en pocos países<sup>(29)</sup>.

Las tres vacunas están formadas con polisacáridos de superficie purificado de distintos serotipos de neumococo y el número en su nombre indica la cantidad de serotipos que contiene. Los serotipos que contienen las vacunas VCN13 y VPN23 son complementarios y, si bien la inmunogenicidad de las estas es diferente, la vacunación secuencial con ambas demostró ser superior al empleo de cada una por separado<sup>(2,19,30,31)</sup>. Las indicaciones de vacunación son muy similares a las de la vacuna contra influenza (**Tabla 2**). De ser posible, se prefiere la vacunación inicial con VCN13, seguida de la VPN23, a los 12 meses de la primera dosis (**Figura 2, esquema A**). En personas que han recibido previamente una o más dosis de VPN23 se debe completar el esquema con VCN13 al menos 12 meses después de la última dosis administrada (**Figura 2, esquema B**).

En las personas que se vacunan por factores de riesgo o comorbilidades, se debe administrar un refuerzo de vacuna VPN23 luego de cumplir 65 años, y cuando hayan transcurrido 5 o más años desde la última dosis de esta vacuna. Los pacientes de muy alto riesgo para enfermedad neumocócica invasiva, como los trasplantados cardíacos, debido a la menor respuesta inmune inducida por la vacuna VPN23, deben recibir una dosis adicional de esta vacuna (**Figura 3**). Con la llegada de la vacuna VCN20 se

espera que este esquema se simplifique, y que las personas de riesgo deban recibir una única dosis de esta vacuna<sup>(19)</sup>.

**Reducción de eventos cardiovasculares con la vacuna antineumocócica**

No se dispone de ensayos clínicos que hayan evaluado el impacto de esta intervención en eventos cardiovasculares. Un metaanálisis que incluyó siete estudios observacionales con 163 756 participantes evidenció que en adultos con enfermedad cardiovascular establecida, o alto riesgo cardiovascular, la vacunación antineumocócica redujo la mortalidad por todas las causas (HR 0,78 IC95% 0,73 a 0,83; p<0,01), mostrando los estudios baja heterogeneidad (I<sup>2</sup>=32%)<sup>(32)</sup>.

**Aspectos prácticos de la vacunación antineumocócica**

- Se puede administrar simultáneamente con la vacuna antigripal, y con otras vacunas recomendadas en adultos<sup>(2,19)</sup>.
- Los cuidados en personas anticoaguladas son similares a los utilizados para la vacuna antigripal.
- Igual que con la vacuna antigripal, los cuadros infecciosos leves no representan una contraindicación para la vacunación<sup>(2)</sup>.
- Similar a la vacuna antigripal, la única contraindicación de la vacuna es el antecedente de una reacción anafiláctica.

**Vacuna contra el herpes zoster**

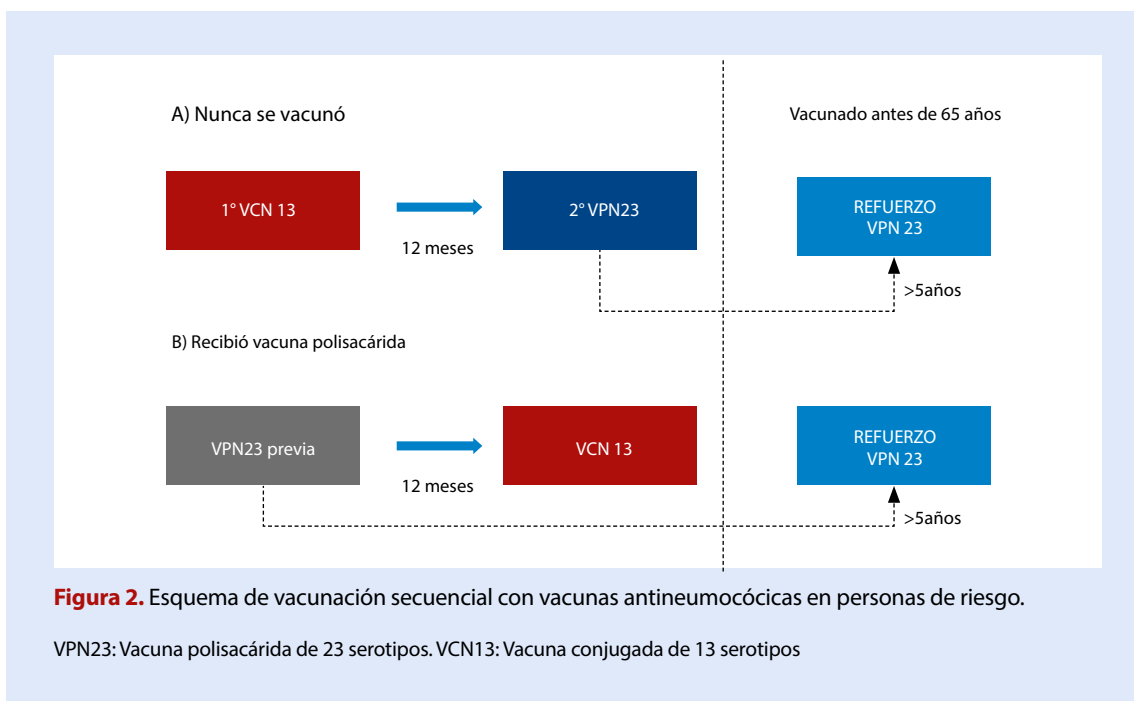
El herpes zóster (HZ) es una enfermedad neurocutánea producida por la reactivación de la infección primaria por el virus de la varicela-zóster (VVZ)<sup>(33)</sup>. La varicela es una afección altamente prevalente en todo el mundo; así, se estima que más del 90% de la población mundial mayor de 50 años la ha padecido en algún momento, bien de manera sintomática como asintomática. La inmunidad contra el HZ se adquiere por primera vez de manera innata al contraer la infección (primoinfección), y las exposiciones subsiguientes mantienen dicha inmunidad (**Figura 3**)<sup>(33)</sup>. Sin embargo, la inmunidad comienza a disminuir con la edad, debido a la inmunosenescencia, o cuando las personas contraen otras patologías o comorbilidades que alteran la misma<sup>(22,34)</sup>. El proceso de inmunosenescencia comienza alrededor de los 50

**Tabla 2.** Similitudes y diferencias en las indicaciones de vacunación contra neumococo e influenza, desde una perspectiva cardiológica

<b>Indicación de ambas vacunas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia cardíaca*, enfermedad coronaria con o sin revascularización, reemplazo valvular, valvulopatías moderadas o severas, hipertensión pulmonar, trasplante cardíaco.</li> <li>- Cardiopatías congénitas de cualquier severidad.</li> <li>- Mayores de 65 años, independiente de las comorbilidades</li> <li>- Comorbilidades: en su mayoría, iguales que para vacuna contra influenza (ver debajo).</li> </ul>
<b>Indicaciones exclusivas de vacuna contra neumococo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabaquismo activo con al menos 15 paquetes/año, o extabaquistas de al menos 10 paquetes/año, si abandonaron hace menos de 10 años <sup>(29)</sup>.</li> <li>- Antecedentes de enfermedad neumocócica invasiva.</li> <li>- Alcoholismo.</li> <li>- Implantes cocleares y fistulas de líquido cefalorraquídeo.</li> </ul>
<b>Indicaciones exclusivas de vacuna contra influenza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Personal de salud</li> <li>- Obesos con índice de masa corporal ≥40 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>

\* Independientemente de la fracción de eyección





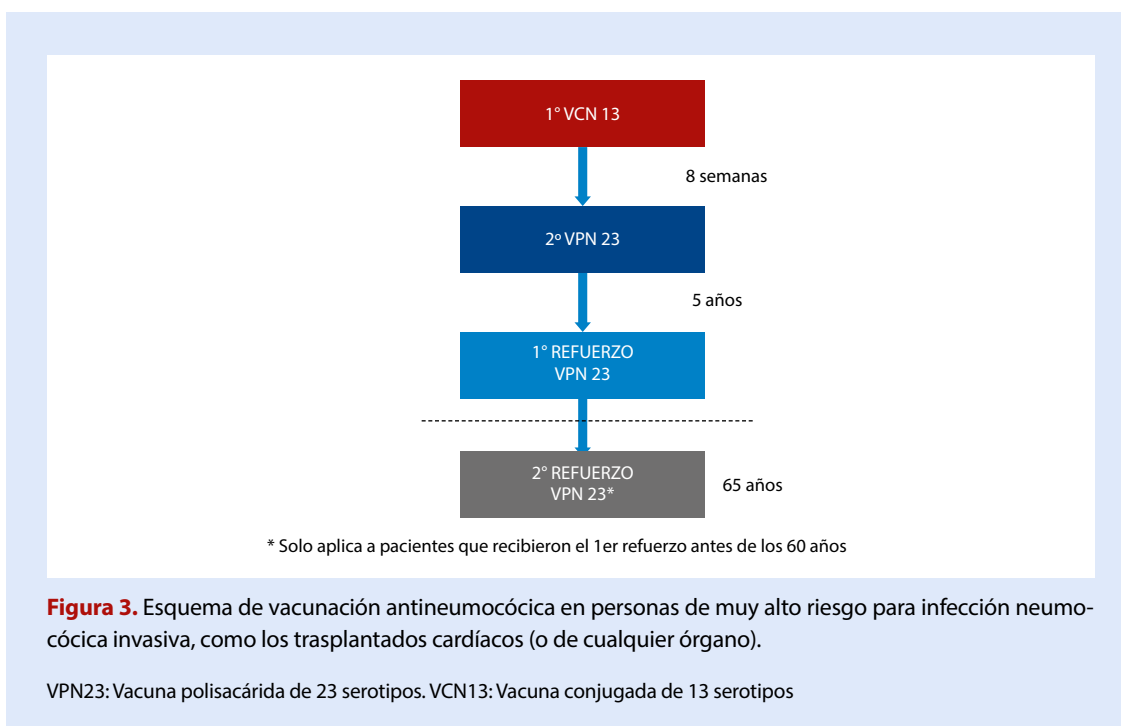
años, donde la incidencia de la enfermedad es de alrededor de 2-4,6 casos por cada 1000 personas/año, y se incrementa a 10-12,8 casos por cada 1000 personas/año en octogenarios. Así, y de forma global, se ha estimado que hasta 1 de cada 3 personas entre 50 y 90 años sufrirán algún episodio de HZ<sup>(34)</sup>. Sin embargo, hay condiciones que incrementan el riesgo de padecer HZ a edades más tempranas (**Tabla 3**).

**Herpes Zóster y eventos cardiovasculares**

Más allá de los inconvenientes que implica el desarrollo de HZ en agudo, el mayor problema de esta entidad se relaciona con sus complicaciones a largo plazo. Entre estas, la principal y más frecuente

es la neuralgia posherpética, la cual puede afectar hasta el 30% de las personas que padecen HZ<sup>(35)</sup>. El dolor de la neuralgia suele ser severo, muchas veces invalidante y puede extenderse desde semanas o meses hasta años luego del episodio de HZ. También se ha observado que luego de un episodio de HZ aumentan los eventos cardíaco y cerebrovasculares, como así también las complicaciones oftálmicas y neurológicas (**Figura 4**)<sup>(34-36)</sup>.

Al igual que lo que ocurre con otras infecciones, cuando el VVZ se reactiva genera un fenómeno inflamatorio que puede desencadenar disfunción endotelial, favoreciendo y explicando la ocurrencia de complicaciones vasculares<sup>(36)</sup>. Entre ellas, el HZ se ha asociado a:



**Tabla 3.** Comorbilidades y factores de riesgo para la reactivación de herpes zóster en adultos.

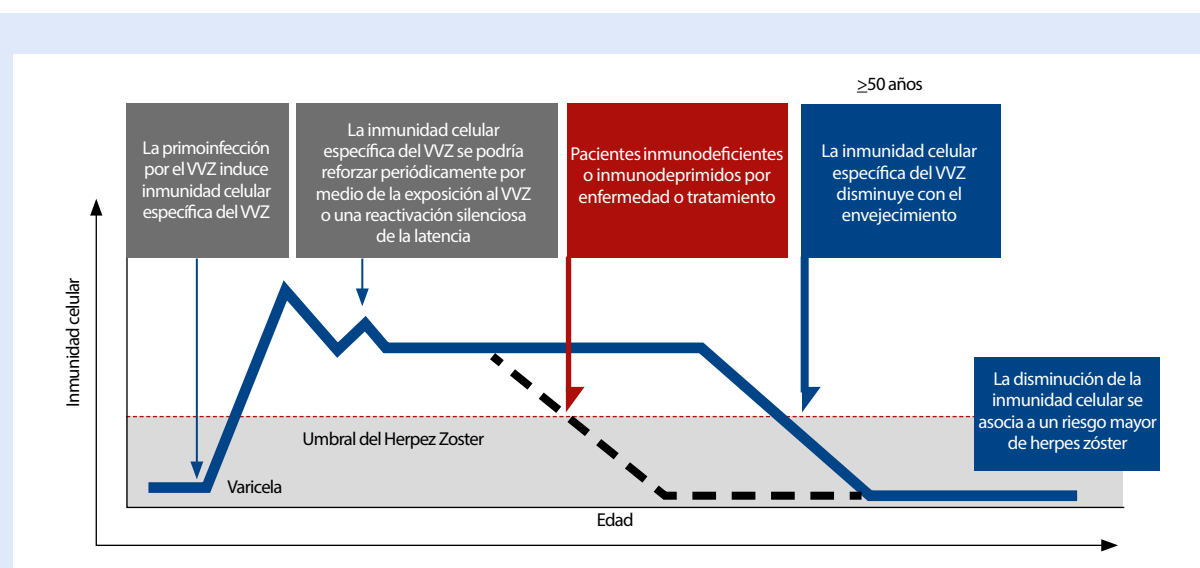
Comorbilidades
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia cardíaca en clase funcional III-IV</li> <li>- Hipertensión pulmonar</li> <li>- Diabetes</li> <li>- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma bronquial</li> <li>- Insuficiencia renal crónica, especialmente pacientes en diálisis</li> <li>- Trasplante cardíaco</li> <li>- Pacientes con cáncer</li> <li>- Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)</li> <li>- Otras comorbilidades: depresión, enfermedad hepática crónica, alcoholismo, colagenopatías, trasplante de médula ósea u otros órganos</li> </ul>
Inmunosupresión y fármacos biológicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmacológica: uso crónico de corticoides, uso de anticuerpos monoclonales.</li> <li>- No farmacológica: esplenectomizados.</li> </ul>

- Accidente cerebrovascular (ACV): el incremento en el riesgo durante la primera semana pos-HZ mostró una incidencia ajustada de 2,37 (IC95% 2,17 – 2,59; p<0,05). Este riesgo disminuyó paulatinamente en las semanas siguientes, llegando a ser de 1,55 (IC95% 1,46 – 1,65; p<0,05) durante la cuarta semana posevento<sup>(37)</sup>. Sin embargo, algunas publicaciones indican que el riesgo permanece incrementado hasta aproximadamente 1 año luego de un evento de HZ<sup>(36,37)</sup>. Además, los pacientes más jóvenes y aquellos que padecen HZ oftálmico parecen mostrar mayor riesgo de desarrollar ACV<sup>(38)</sup>.
- Infarto agudo de miocardio: durante la primera semana posterior a un HZ la incidencia ajustada fue 1,68 (IC95% 1,47 – 1,92; p<0,05), riesgo que disminuyó paulatinamente al cabo de 4 semanas a 1,34 (IC95% 0,98 – 1,82)<sup>(37,39)</sup>.
- Insuficiencia cardíaca: en un registro de Corea del Sur, las personas que experimentaron casos graves de HZ que requirieron internación tuvieron un riesgo incrementado de insuficiencia cardíaca (HR 2,03, IC95% 1,62-2,56; p<0,05)<sup>(39)</sup>.

Debido a esto, algunos estudios han explorado el rol de la prescripción de fármacos antivirales para disminuir el riesgo isquémico posterior al desarrollo de HZ, estrategia que no ha demostrado eficacia hasta el momento<sup>(37)</sup>.

**Vacunas para prevenir el HZ**

En el año 2006 se aprobó la primera vacuna contra el HZ (Zostavax®), la cual demostró ser una intervención buen perfil de seguridad. Sin embargo, sus principales limitaciones fueron:



**Figura 4.** Descripción esquemática de la adquisición de la inmunidad natural contra el virus de la varicela-zóster, y la pérdida de esta con la edad o la presencia de comorbilidades (Adaptado de la referencia 33).

VVZ: virus de la varicela-zóster.

- Es una vacuna a virus vivos atenuados, con lo cual no puede administrarse en poblaciones severamente inmunosuprimidas (como las personas trasplantadas), lo cual constituye simultáneamente una condición con elevado riesgo de desarrollar HZ.
- Su eficacia era moderada (51,3% de reducción de HZ), con menor respuesta en personas añasas.

En el año 2017, la FDA aprobó la vacuna recombinante contra el HZ (Shingrix®), la cual posee un antígeno y un adyuvante, lo cual permitió superar los problemas de su antecesora: por no contener virus vivos atenuados no posee restricciones debido a comorbilidades que lleven a una inmunosupresión severa. Además, la vacuna recombinante mostró una eficacia muy alta para prevenir el desarrollo de HZ en personas mayores de 50 años (HR 97,2% IC95% 93,7%-99,0%; p<0,001)<sup>(40)</sup>, siendo también altamente efectiva en mayores de 70 años (HR 89,8% IC95% 84,2%-93,7%; p<0,001)<sup>(41)</sup>. De forma similar, la eficacia para prevenir la neuralgia posherpética fue muy elevada en ambos grupos etarios: 91,2% (IC95% 75,9%-97,7%; p<0,05) en mayores de 50 años, y 88,8% (IC95% 68,7%-97,1%; p<0,05) en mayores de 70 años de edad<sup>(40,41)</sup>.

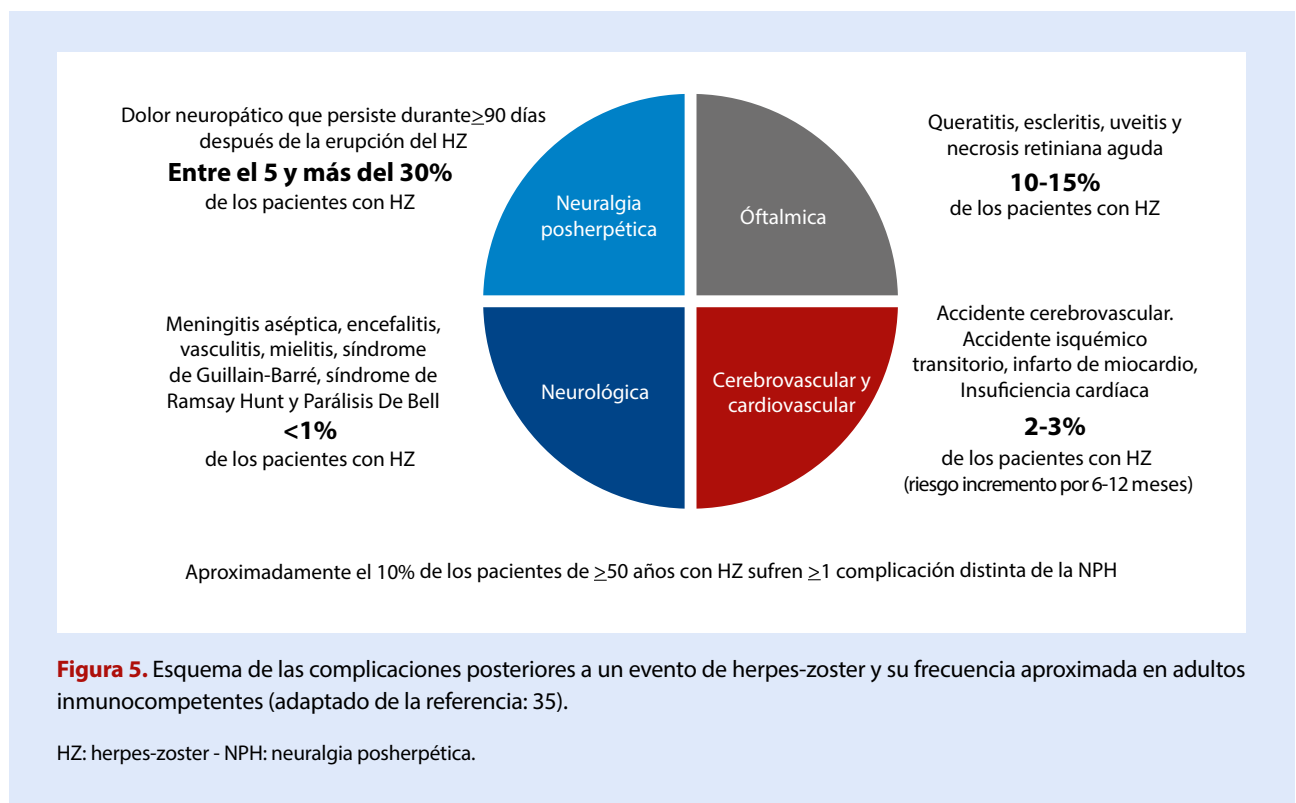
Recientemente se conocieron los datos del seguimiento a 10 años de los pacientes incluidos en los estudios iniciales de la vacuna (ZOE-50 y ZOE-70)<sup>(40,41)</sup>, demostrando eficacia serológica persistente (tanto de inmunidad celular como humoral) y también en eventos clínicos<sup>(42)</sup>. Respecto a los EA de la vacuna recombinante, estos fueron mayormente locales, leves y autolimitados. Así, 79,1% de los participantes manifestó dolor, 39,2% eritema y 26,3% tumefacción del sitio de inyección. Los síntomas sistémicos fueron algo más frecuentes en los

pacientes más jóvenes: las mialgias estuvieron presentes en 46,3% de los mayores de 50 años y 31,2% de los mayores de 70 años, y lo mismo ocurrió con la fiebre (siendo 21,5 y 12,3%, respectivamente). En todos los casos estos síntomas fueron transitorios y autolimitados<sup>(40,41)</sup>.

### Reducción de eventos cardiovasculares con la vacuna contra HZ

Un estudio de cohorte basado en la información de los beneficiarios del programa Medicare de Estados Unidos incluyó 1 603 406 personas que fueron vacunadas con la vacuna de virus vivos atenuados, y los compararon con el mismo número de individuos de dicho programa, los cuales no habían sido vacunados. Los participantes seleccionados como «controles» fueron «pareados» mediante un modelo de propensión (*propensity score matched*). Los participantes tuvieron una media de seguimiento de 5,1 años, y las personas vacunadas mostraron menor riesgo de ACV total (HR 0,84, IC95%: 0,83 – 0,85; p<0,001), ACV isquémico (HR 0,83, IC95%: 0,82 – 0,84; p<0,001) y ACV hemorrágico (HR 0,88, IC95%: 0,85 – 0,91; p<0,001)<sup>(43)</sup>.

Otro estudio utilizando la base de datos TriNetX analizó el impacto de la vacuna recombinante en la ocurrencia de eventos cardiovasculares<sup>(44)</sup>. Realizaron un análisis similar al previo, comparando mediante un modelo de propensión 7657 personas que recibieron dos dosis de vacuna recombinante, con participantes de la misma base de datos, no vacunados. Con un seguimiento promedio de 3 años, los participantes vacunados tuvieron un menor riesgo relativo (RR) de infarto de miocardio (0,73 IC95% 0,55 – 0,96; p<0,05) y de mortalidad por cualquier causa (RR 0,84 IC95% 0,74 – 0,95; p<0,05).



**Figura 5.** Esquema de las complicaciones posteriores a un evento de herpes-zoster y su frecuencia aproximada en adultos inmunocompetentes (adaptado de la referencia: 35).

HZ: herpes-zoster - NPH: neuralgia posherpética.



### Esquema de vacunación y aspectos prácticos de la vacuna contra el HZ

La vacuna recombinante está indicada en personas de 50 años o más, independientemente de la coexistencia de comorbilidades, y en menores, con factores de riesgo (Tabla 3)<sup>(19)</sup>. El esquema de vacunación es muy sencillo, ya que se indica una primera dosis en el momento de la consulta, y un refuerzo a los 2-6 meses de la primera dosis. La vía de administración es intramuscular.

#### Algunos aspectos prácticos que considerar son:

- No se necesita (ni se recomienda) realizar testeo serológico para el VZV previo a la inmunización.
- Puede administrarse de forma simultánea (o pocos días antes o después) a las vacunas contra influenza, neumococo conjugada y polisacárida, doble adultos y las vacunas para COVID-19.
- La única contraindicación que posee la vacuna es la hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

### Vacuna contra COVID-19

La infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) fue declarada pandemia en marzo de 2020<sup>(19)</sup>. Además de infecciones respiratorias graves, la COVID-19 produjo complicaciones cardiovasculares graves, e incluso letales<sup>(45,46)</sup>. La introducción de las vacunas contra la COVID-19 redujo drásticamente la ocurrencia de cuadros graves de la enfermedad, y estudios observacionales han documentado menor tasa de eventos cardiovasculares mayores asociados a esta infección<sup>(47)</sup>. Debido a ello, actualmente se recomienda que todos los adultos se inmunicen anualmente contra COVID-19, y que las personas con riesgo incrementado reciban refuerzos cada 6 meses<sup>(19)</sup>. Sin embargo, dado lo dinámico de esta enfermedad, no es posible precisar si estas indicaciones se mantendrán en el tiempo.

### Vacuna contra virus sincial respiratorio

El virus sincial respiratorio (VSR) es un virus ARN de simple cadena, altamente contagioso y de distribución mundial, el cual

causa cientos de miles de infecciones, dando cuenta de un elevado número de hospitalizaciones y muertes<sup>(19,48)</sup>. Los subgrupos más susceptibles son los lactantes y las personas adultas que poseen comorbilidades, principalmente cardiovasculares, respiratorias, metabólicas o con trastornos de la inmunidad.

De forma similar a lo que ocurre con otras afecciones, se ha documentado que las infecciones por VSR se asocian a eventos cardiovasculares *de novo*, y a descompensación de patologías previas<sup>(48)</sup>. Debido a ello, la FDA aprobó recientemente dos vacunas para uso clínico en personas de 60 años o mayores: Arexvy® y Abrysvo®<sup>(19)</sup>. Estas intervenciones han demostrado buen perfil de seguridad, con una efectividad muy alta en personas añosas y con comorbilidades cardiovasculares<sup>(48,49)</sup>. Estas observaciones refuerzan la idea que las personas con cardiopatía son un grupo que se beneficiará particularmente de esta intervención.

### Rol del cardiólogo en las inmunizaciones de los adultos

Las bajas tasas de vacunación en adultos son una constante en todo el mundo<sup>(1,12,13)</sup>. Si bien existen múltiples factores que inciden en esto, la mayoría de las series indican que los profesionales de la salud son los principales determinantes de esta realidad (Tabla 4)<sup>(1,50)</sup>. Así, se ha demostrado que cuando el médico tratante tiene una actitud proactiva en la recomendación de la vacunación, las tasas de inmunizaciones son significativamente mayores<sup>(50)</sup>.

La prevención de eventos cardiovasculares es uno de los ejes centrales de la cardiología, y las mejoras logradas en esta área han permitido incrementar la expectativa y calidad de vida. Las vacunas son, indudablemente, un eslabón más para reducir el riesgo cardiovascular residual. El desafío radica en desarrollar estrategias que permitan alcanzar y mantener tasas elevadas de vacunación, transformándonos en facilitadores, en lugar de barreras, de las inmunizaciones. Las listas de verificación (*checklists*), los recordatorios electrónicos en historias clínicas, la mensajería electrónica a pacientes, y la educación a la comunidad sobre el rol de las vacunas en la prevención cardiovascular son algunas de las herramientas que pueden utilizarse para esto.

**Tabla 4.** Actitud de las personas frente a la recomendación de vacunación, y argumentos para explicar la falta de empleo de esta intervención.

Se vacunarían si su médico se lo recomienda	85%
Tasa efectiva de vacunación entre los participantes de la encuesta	56% - 61%
Motivos para no haberse vacunado	
«El doctor no me lo prescribió»	57%
«Si me siento saludable no lo necesito»	61%
Temor a efectos adversos	40%
Dificultades económicas para el acceso	17%

(Adaptado de la referencia 50)

## Conclusión

Existe una estrecha relación entre infecciones de distintos órganos, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores, y muerte. En el caso de las infecciones respiratorias, la hipoxemia concomitante incrementa esta asociación. Simultáneamente, la vacunación ha demostrado ser una estrategia segura y costo-efectiva para reducir estos eventos. Sin embargo, las tasas de vacunación en adultos

son extremadamente bajas, aun en poblaciones de muy alto riesgo cardiovascular.

Por todo lo expuesto, resulta imperioso adoptar a las inmunizaciones como una estrategia indispensable para reducir el riesgo cardiovascular global, y lograr una prevención cardiovascular efectiva.

## Contribución de los autores

Conceptualización: SGZ y LP. Metodología: SGZ y LP. Investigación: SGZ y LP. Redacción de borrador: SGZ y LP. Redacción versión final y edición: SGZ y LP. Visualización: SGZ y LP.

## Referencias bibliográficas

- García-Zamora S, Sosa Liprandi MI, Picco JM, Matta MG, Villarreal R, Pulido L, *et al.* [Immunizations in adults with cardiovascular disease. Summary of the Consensus of the Argentine Cardiology Society]. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(5):541-53. Spanish.
- Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2980-1. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.021.
- Dugani S, Gaziano TA. 25 by 25: Achieving Global Reduction in Cardiovascular Mortality. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(1):10. doi: 10.1007/s11886-015-0679-4.
- Everett BM. Residual Inflammatory Risk: A Common and Important Risk Factor for Recurrent Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2410-2. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.056.
- Mattila KJ. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med*. 1989;225(5):293-6. doi: 10.1111/j.1365-2796.1989.tb00084.x.
- 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(25):2611-8. doi: 10.1056/NEJMoa041747.
- Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012;125(6):773-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766.
- Sethi NJ, Safi S, Korang SK, Hrobjartsson A, Skoog M, Glud C, *et al.* Antibiotics for secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD003610. doi: 10.1002/14651858.CD003610.pub4.
- Warren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A, Leung GM, Lo SV, Wong CM, *et al.* Circulating influenza virus, climatic factors, and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong. *J Infect Dis*. 2011;203(12):1710-8. doi: 10.1093/infdis/jir171.
- Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1701794. doi: 10.1183/13993003.01794-2017.
- Vardeny O, Claggett B, Udell JA, Packer M, Zile M, Rouleau J, *et al.* Influenza Vaccination in Patients with Chronic Heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):152-8. doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.012.
- Matta MG, Pulido L, Herrera-Paz JJ, Picco JM, Wolff S, Tse G, *et al.* Influenza and pneumococcal vaccine prescription for adults during COVID-19 first wave in three regions of Argentina. *Vaccine*. 2023;41(9):1541-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.01.056.
- Sosa Liprandi A, Zaidel EJ, López Santi R, Araujo JJ, Banos González MA, Busso JM, *et al.* Influenza and Pneumococcal Vaccination in Non-Infected Cardiometabolic Patients from the Americas during the COVID-19 Pandemic. A Sub-Analysis of the CorCOVID-LATAM Study. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(2):123. doi: 10.3390/vaccines9020123.
- 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(1):25-31. doi: 10.1016/j.ehj.2003.10.018.
- Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, *et al.* Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310(16):1711-20. doi: 10.1001/jama.2013.279206.
- Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, Lone AN, Khan MZ, Khan MS, *et al.* 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(6):e019636. doi: 10.1161/JAHA.120.019636.
- Frobert O, Gotberg 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(18):1476-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042.
- Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Chung JR, Broder KR, Talbot HK, *et al.* Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022-23 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71(1):1-28. doi: 10.15585/mmwr.rr7101a1.
- Luna CM, Pulido L, Rizzo O, Gauna ML, Chirino A, Videla AJ. [Recomendaciones actualizadas para la vacunación de adultos con enfermedades respiratorias. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, 2023]. *Medicina (B Aires)*. 2023 [in press].
- Tamerius J, Nelson MI, Zhou SZ, Viboud C, Miller MA, Alonso WJ. Global influenza seasonality: reconciling patterns across temperate and tropical regions. *Environ Health Perspect*. 2011;119(4):439-45. doi: 10.1289/ehp.1002383.
- Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, *et al.* Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11:153. doi: 10.1186/1741-7015-11-153.
- Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. 2019;16:25. doi: 10.1186/s12979-019-0164-9.
- Gravenstein S, McConeghy KW, Saade E, Davidson HE, Canaday DH, Han L, *et al.* Adjuvanted Influenza Vaccine and Influenza Outbreaks in US Nursing Homes: Results from a Pragmatic Cluster-Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4229-e36. doi: 10.1093/cid/ciaa1916.
- Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Larsen CS, *et al.* Feasibility of randomizing Danish citizens aged 65-79 years to high-dose quadrivalent influenza vaccine vs. standard-dose quadrivalent influenza vaccine in a pragmatic registry-based setting:

- rationale and design of the DANFLU-1 Trial. Pilot Feasibility Stud. 2022;8(1):87. doi: 10.1186/s40814-022-01044-w.
25. Stein AN, Mills C, McGovern I, Dean A, Bogdanov A, Sullivan S, Haag M. Superior Effectiveness of Cell-Based Versus Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccines Against Outpatient Test-Confirmed Influenza Over Three Consecutive Seasons in the United States (V130\_67RWE); Proceedings of the 9th ESWI Influenza Conference; Valencia, Spain. 17–20 September 2023.
  26. Vardeny O, Kim K, Udell JA, Joseph J, Desai AS, Farkouh ME, *et al.* Effect of High-Dose Trivalent vs Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(1):39-49. doi: 10.1001/jama.2020.23649.
  27. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, *et al.* Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):868-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.048.
  28. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Team AAPBS, *et al.* Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273. doi: 10.1371/journal.pone.0060273.
  29. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, *et al.* Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged  $\geq 18$  Years. *Clin Infect Dis*. 2022;75(3):390-8. doi: 10.1093/cid/ciab990.
  30. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, *et al.* Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(34):944-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6434a4.
  31. Jiménez Ruiz CA, Buljubasich D, Sansores R, Riesco Miranda JA, Guerreros Benavides A, Luhning S, *et al.* SEPAR-ALAT Consensus Document on Antipneumococcal Vaccination in Smokers. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(7):350-4. doi: 10.1016/j.arbres.2014.12.003.
  32. Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, Borges M, Costa J, Ferreira JJ, *et al.* Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(1):97-106. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa030.
  33. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2266-7. doi: 10.1056/NEJMp058091.
  34. Curran D, Callegaro A, Fahrback K, Neupane B, Vroling H, van Oorschot D, *et al.* Meta-Regression of Herpes Zoster Incidence Worldwide. *Infect Dis Ther*. 2022;11(1):389-403. doi: 10.1007/s40121-021-00567-8.
  35. Sundstrom K, Weibull CE, Soderberg-Lofdal K, Bergstrom T, Sparen P, Arnheim-Dahlstrom L. Incidence of herpes zoster and associated events including stroke—a population-based cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:488. doi: 10.1186/s12879-015-1170-y.
  36. Addario A, Celarier T, Bongue B, Barth N, Gavazzi G, Botelho-Nevers E. Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review. *Geroscience*. 2023;45(6):3419-47. doi: 10.1007/s11357-023-00807-4.
  37. Warren-Gash C. Herpes Zoster: Epidemiological Links With Stroke and Myocardial Infarction. *J Infect Dis*. 2018;218(suppl\_2):S102-S6.
  38. Erskine N, Tran H, Levin L, Ulbricht C, Fingerroth J, Kiefe C, *et al.* A systematic review and meta-analysis on herpes zoster and the risk of cardiac and cerebrovascular events. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181565. doi: 10.1371/journal.pone.0181565.
  39. Seo HM, Cha MJ, Han JH, Han K, Park SH, Bang CH, *et al.* Reciprocal relationship between herpes zoster and cardiovascular diseases: A nationwide population-based case-control study in Korea. *J Dermatol*. 2018;45(11):1312-8. doi: 10.1111/1346-8138.14597.
  40. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, *et al.* Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184.
  41. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, *et al.* Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1019-32. doi: 10.1056/NEJMoa1603800.
  42. Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, *et al.* Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(10):ofac485. doi: 10.1093/ofid/ofac485.
  43. Yang Q, Chang A, Tong X, Merritt R. Herpes Zoster Vaccine Live and Risk of Stroke Among Medicare Beneficiaries: A Population-Based Cohort Study. *Stroke*. 2021;52(5):1712-21. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032788.
  44. Helm MF, Khoury PA, Pakchanian H, Raiker R, Maczuga S, Foulke GT. Recombinant Zoster Vaccine Reduces 3-Year Cardiovascular Risk: Insights from a Multi-Centered Database. *J Drugs Dermatol*. 2023;22(12):1178-82. doi: 10.36849/JDD.7415.
  45. Garcia-Zamora S, Lee S, Haseeb S, Bazoukis G, Tse G, Alvarez-Garcia J, *et al.* Arrhythmias and electrocardiographic findings in Coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021;44(6):1062-74. doi: 10.1111/pace.14247.
  46. Garcia-Zamora S, Picco JM, Lepori AJ, Galello MI, Saad AK, Ayon M, *et al.* Abnormal echocardiographic findings after COVID-19 infection: a multicenter registry. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39(1):77-85. doi: 10.1007/s10554-022-02706-9.
  47. Jiang J, Chan L, Kauffman J, Narula J, Charney AW, Oh W, *et al.* Impact of Vaccination on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(9):928-30. doi: 10.1016/j.jacc.2022.12.006.
  48. Ivey KS, Edwards KM, Talbot HK. Respiratory Syncytial Virus and Associations with Cardiovascular Disease in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(14):1574-83. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.013.
  49. Feldman RG, Antonelli-Incalzi R, Steenackers K, Lee DG, Papi A, Ison MG, *et al.* Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Is Efficacious in Older Adults with Underlying Medical Conditions. *Clin Infect Dis*. 2024;78(1):202-9. doi: 10.1093/cid/ciad471.
  50. Johnson DR, Nichol KL, Lipczynski K. Barriers to adult immunization. *Am J Med*. 2008;121(7 Suppl 2):S28-35. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.05.005.