



Revista Argentina de Cardiología

Argentine Journal of Cardiology

Septiembre 2025 Vol. 93 SUPL. 11

ISSN 0034-7000

www.rac.sac.org.ar

Consenso sobre el rol de la vacunación en adultos para la prevención de eventos cardiovasculares



Sociedad Argentina de Cardiología

Sociedad Argentina de
Cardiología (SAC)



Federación Argentina de
Cardiología (FAC)



Consejo Argentino
de Residentes
de Cardiología (CONAREC)



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ORGANO CIENTIFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

COMITÉ EDITOR

Director
JORGE THIERER
Instituto Universitario CEMIC, CABA

Director Adjunto
CLAUDIO C. HIGA
Hospital Alemán, CABA

Directores Asociados
ERNESTO DURONTO
Fundación Favaloro, CABA
JUAN PABLO COSTABEL
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA
WALTER M. MASSON
Instituto Universitario Hospital Italiano, CABA
JAVIER GUETTA
Instituto Universitario CEMIC, CABA
GASTÓN RODRIGUEZ GRANILLO
Instituto Médico ENERI, Clínica La Sagrada Familia (CABA)
SANDRA SWIESZKOWSKI
Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA

Delegado por la SAC
CHRISTIAN SMITH
Hospital Felipe Arnedo, Clorinda Formosa

Editor de Ciencias básicas
BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales
MARIANO FALCONI
Instituto Universitario Hospital Italiano, CABA
LUCRECIA BURGOS
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA
JOSÉ LUIS BARISANI
Hospital Presidente Perón, Avellaneda, Buenos Aires
JORGE CARLOS TRAININI
Hospital Presidente Perón, Avellaneda, Buenos Aires
GUILLERMO ERNESTO LINIADO
Hospital Argerich, CABA
ELIÁN GIORDANINO
Clínica Las Condes, Santiago de Chile
MARIANO TREVÍSÁN
Sanatorio San Carlos, Bariloche, Río Negro
BIBIANA MARÍA DE LA VEGA
Hospital Zenón Santillán, Universidad Nacional de Tucumán

Consultor en Estadística, Buenos Aires
JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce, Buenos Aires

Coordinación Editorial
PATRICIA LÓPEZ DOWLING

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARG)
GUILLERMO KREUTZER (ARG)

JOSÉ NAVIA (ARG)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BLANKSTEIN, RON
Harvard Medical School (EEUU)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona
CABO SALVADOR, JAVIER
Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)
CARMAN, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of London
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU)
Harvard Medical School, Boston, MA
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)
Instituto Cardiológico. Quirónsalud-Teknon, Barcelona
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building, Wynnewood, PA
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU)
Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London
FUSTER, VALENTIN (EE.UU)
The Mount Sinai Medical Center, New York
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña University Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St George's University of London, Cardiovascular Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU)
Duke University Medical Center, Durham
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)
European Heart Journal, Zurich Heart House, Zürich, Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology, University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
NANDA, NAVIN (EE.UU)
University of Alabama at Birmingham, Birmingham
NEUBAUER, STEFAN
University of Oxford and John Radcliffe Hospital (GRAN BRETAÑA)
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger University Hospital, Stavanger
PALACIOS, IGOR (EE.UU)
Massachusetts General Hospital
PANZA, JULIO (EE.UU)
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU)
Cleveland Clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
SERRUYS, PATRICK W.
Imperial College (GRAN BRETAÑA)
SICOURI, SERGE (EE.UU)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU)
Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente
PABLO G. STUTZBACH

Presidente Electo
SERGIO J. BARATTA

Vicepresidente 1º
MIRTA DÍEZ

Vicepresidente 2º
RICARDO LEÓN DE LA FUENTE

Secretario
SANDRA SWIESZKOWSKI

Tesorero
JUAN PABLO COSTABEL

Prosecretario
IVÁN CONSTANTIN

Protesorero
YANINA CASTILLO COSTA

Vocales Titulares
GABRIELA SONIA ZEBALLOS
KAREN WAISTEN
MARIANA CORNELLI

Vocal Suplentes
MIRIAM GEORGINA DÍAZ
CLAUDIA GABRIELA BUCAY
FEDERICO JOSÉ LANDETA
JORGE GUSTAVO ALLIN

Presidente Anterior
VÍCTOR M. MAURO

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en Scielo, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 93 SUPLEMENTO 11 2025

Dirección Científica y Administración

Azcúenaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: (+5411) 5031-5884 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

Consenso sobre el rol de la vacunación en adultos para la prevención de eventos cardiovasculares

**Sociedad Argentina de Cardiología (SAC)
Federación Argentina de Cardiología (FAC)
Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC)**

Directores

Sebastián García Zamora
Álvaro Sosa-Liprandi^{MTSAC}

Co-Directores

Gerardo Zapata
Mario César Spennato^{MTSAC}

Secretarías

Laura Pulido
María Inés Sosa-Liprandi^{MTSAC}

Comité de redacción

Facundo Javier Balsano
José Picco
Juan José Herrera Paz
Gustavo Cerezo
Luis Cicco
Francisco Nacinovich
Daniel Stecher
Claudio Morós
Gastón Procopio
Guillermo Cursack
Daniela García Brasca
Natalia Cocco
Lucía Dana
Marisa Pacheco Otero

Comité de revisión

Stella Maris Macín
Fernando Botto^{MTSAC}
Carlos M. Luna
Hebe Vázquez

Los autores recomiendan citar este documento de esta forma:

García Zamora S, Sosa Liprandi A, Zapata G, Spennato MC, Pulido L, Sosa Liprandi MS, y cols. Consenso sobre el rol de la vacunación en adultos para la prevención de eventos cardiovasculares.

Rev Argent Cardiol 2025;93 (Suplemento 11): 1-33. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.s11>

El presente documento no ha contado con apoyo financiero para su elaboración, y los autores no han recibido honorarios por su realización.

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, Seqirus CSL, GlaxoSmithKline (GSK) y Pfizer. LP ha realizado actividades académicas con Sanofi, Pfizer, Merck Sharp and Dohme y GlaxoSmithKline (GSK). MISL ha realizado actividades académicas con GlaxoSmithKline (GSK) y Seqirus CSL. LC ha realizado actividades académicas con GlaxoSmithKline (GSK). FN ha realizado actividades académicas con GlaxoSmithKline (GSK) y Pfizer. ASL ha realizado actividades académicas con Sanofi, GlaxoSmithKline (GSK) y Pfizer. El resto de los autores declararon no poseer conflictos de interés.

DirectorMario Spennato^{MTSAC}**Subdirector**Santiago Lynch^{MTSAC}**Secretaria**

Guadalupe Pagano

Vocales

Gustavo Castiello^{MTSAC}
Ana Mallio
Ramiro García Manghi
Paola Rojas

Comité Asesor

Sebastián Peralta^{MTSAC}
Maximiliano de Abreu^{MTSAC}
Gustavo Giunta^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta.

La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.



Índice

Puntos clave	1
Recomendaciones de inmunizaciones para adultos con cardiopatías	2
Introducción.....	2
Metodología.....	3
Relación entre infecciones, eventos cardiovasculares y mecanismos implicados.....	3
Influenza.....	4
Neumococo.....	10
Virus Respiratorio Sincicial.....	13
Herpes Zoster.....	16
COVID-19.....	19
Situaciones especiales.....	19
Personas con Cardiopatías Congénitas del Adulto.....	19
Personas anticoaguladas y con tratamiento antiagregante.....	20
Fragilidad y pérdida de autonomía.....	21
Personas con alergia al huevo.....	21
Vacunación antitetánica.....	21
Coadministración de vacunas.....	21
Costo-Efectividad de la vacunación.....	22
Mitos y barreras para la vacunación.....	22
Conclusión.....	25
Bibliografía.....	26
Anexo.....	34

PUNTOS CLAVE

- Las infecciones respiratorias como las causadas por influenza, neumococo, virus respiratorio sincicial y COVID-19 pueden desencadenar eventos cardiovasculares, tanto durante el evento agudo como en las semanas/meses posteriores al mismo, especialmente en pacientes vulnerables o con infecciones graves.
- En adultos con enfermedades cardiovasculares, la vacunación no solo previene infecciones respiratorias, sino que constituye una estrategia clave para reducir infartos agudos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, internaciones por insuficiencia cardíaca y mortalidad de causa cardiovascular.
- En personas con cardiopatías, la aplicación anual de la vacuna antigripal y la administración de una dosis única de la vacuna antineumocócica 20-valente son medidas claves para una prevención cardiovascular global.
- Las vacunas antigripales mejoradas (adyuvantada, de alta dosis o en cultivo celular) ofrecen una protección más robusta, y siempre que estén disponibles, deberían priorizarse en adultos mayores y/o individuos con enfermedades cardiovasculares.
- El beneficio protector de la vacunación antigripal se ha demostrado incluso cuando se aplica durante una internación por un evento coronario agudo, por lo que esta estrategia debería adoptarse siempre que sea posible.
- La vacuna conjugada 20-valente contra neumococo proporciona una cobertura ampliada frente a neumonía, infecciones invasivas y eventos cardiovasculares, y reemplaza al esquema secuencial previo de vacuna conjugada 13 valente seguida de vacuna polisacárida 23 valente.
- Las personas menores de 65 años con insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, EPOC, diabetes o enfermedad renal crónica también se benefician significativamente de la vacunación; sin embargo, son un subgrupo con tasas de vacunación particularmente bajas.
- La inmunización frente al virus respiratorio sincicial (VSR) ha demostrado ser efectiva y segura en adultos mayores, y especialmente útil en quienes presentan enfermedades cardiovasculares u otras comorbilidades.
- La reactivación del herpes zóster se asocia a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca. La vacuna recombinante ha demostrado prevenir tanto la enfermedad como sus complicaciones cardiovasculares.
- El COVID-19 se asocia, al igual que las infecciones por influenza, neumococo y virus respiratorio sincicial, con eventos cardiovasculares “de novo” y con descompensación de patologías preexistentes. Por ello, los adultos con cardiopatías deben mantener actualizado su esquema de vacunación conforme a las recomendaciones vigentes.
- Las personas en tratamiento antiagregante o anticoagulante pueden recibir las vacunas de manera segura, y su administración no debe retrasarse innecesariamente, ya que la postergación suele derivar en la omisión definitiva de las mismas.
- La prevención de infecciones mediante la vacunación no solo reduce eventos cardiovasculares, sino que también contribuye a preservar la autonomía de las personas mayores o frágiles, quienes con frecuencia no logran recuperarse del deterioro funcional tras una infección u hospitalización.
- Un diálogo empático con las personas que manifiestan dudas o vacilación ante las vacunas puede ser decisivo, especialmente cuando se explican los beneficios más allá de la prevención de infecciones.
- Las vacunas incluidas en este Consenso pueden coadministrarse de forma segura, lo cual permite optimizar tiempos y mejorar la adherencia al esquema de vacunación.
- La indicación de vacunación no debe postergarse, ya que esto conduce al olvido por parte del médico o del paciente, y a que la inmunización no se concrete.
- Todas las vacunas incluidas en este Consenso se pueden administrar en cualquier momento del año. Además, su administración antes del alta hospitalaria, independientemente del motivo de internación, (cardiovascular o no) contribuye a incrementar la cobertura de vacunación en adultos.

Recomendaciones de inmunizaciones para adultos con cardiopatías

Recomendaciones	Clase	Nivel de Evidencia
Priorizar la vacunación anual contra influenza para todos los individuos con enfermedades cardiovasculares.	I	A
Priorizar la administración de la vacuna conjugada 20-valente contra neumococo a todos los individuos con enfermedades cardiovasculares.	I	B
Se recomienda vacunar con la vacuna contra el Virus Respiratorio Sincicial a los individuos con enfermedades cardiovasculares.	I	C
Se recomienda vacunar con la vacuna recombinante contra Herpes Zóster a los individuos con enfermedades cardiovasculares.	I	B
Se recomienda vacunar contra COVID-19 a todos los adultos con enfermedades cardiovasculares.	I	B
Se recomienda no diferir la vacunación en personas anticoaguladas, ya que la postergación se asocia con la no concreción de la inmunización ^L . La única precaución requerida es asegurar una hemostasia local durante al menos 2 minutos*.	I	B
Las alergias leves o moderadas a cualquier sustancia, incluyendo el desarrollo de urticaria, no constituyen una contraindicación ni deben retrasar la administración de ninguna de las vacunas incluidas en el presente consenso ^S .	I	B
Se recomienda vacunar anualmente contra influenza a todo el personal de salud (médico y no médico), independientemente de sus factores de riesgo.	I	B
Se recomienda aplicar una dosis de vacuna doble adulto (dT) cada 10 años en adultos con cardiopatía, al igual que en la población general.	I	C
Se recomienda mantener una comunicación empática con quienes manifiesten vacilación vacunal, explicando de forma clara los beneficios de la vacunación más allá de la prevención de enfermedades infecciosas.	I	C
Todo el personal de salud debe participar activamente en la educación de colegas y pacientes con el objetivo de reducir la vacilación vacunal y contribuir a mejorar las coberturas de vacunación en la población general.	I	C

^L Es seguro vacunar a los pacientes sin suspender el tratamiento anticoagulante si reciben anticoagulantes orales directos (AOD); si reciben antagonistas de la vitamina K (acenocumarol o Warfarina) el RIN debe ser menor a 3 (idealmente menor a 2,5). Si se opta por suspender transitoriamente el AOD, se sugiere: omitir la dosis de la noche anterior si se emplea Rivaroxabán o Edoxabán, u omitir la dosis matutina si se emplea Apixabán o Dabigatránil. En todos los casos se debe reiniciar el tratamiento anticoagulante la misma noche de la vacunación.

*La vía de administración puede ser intramuscular o subcutánea, según experiencia y preferencias del vacunador.

^S En casos de antecedentes de reacciones alérgicas graves, como anafilaxia o angioedema, se recomienda realizar una evaluación individualizada previa a la administración de la vacuna, y que la aplicación se realice en un establecimiento de salud con disponibilidad para el manejo de eventos alérgicos severos.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad a nivel mundial, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. (1-3) Argentina no escapa a esta realidad, ya que los datos disponibles indican que las enfermedades cardiovasculares ocasionan casi el doble de muertes que todas las neoplasias combinadas. Este fenómeno, en el cual las enfermedades crónicas no transmisibles superan a las enfermedades infectocontagiosas, se ha denominado “transición epidemiológica” y ha impulsado un aumento en los esfuerzos para reducir la carga asociada a estas patologías. (4)

A pesar de los avances en el tratamiento preventivo, tanto en prevención primaria como en la secundaria, un porcentaje significativo de personas continúa sufriendo eventos cardiovasculares mayores o falleciendo. Este fenómeno, conocido como “riesgo cardiovascular residual,” ocurre incluso cuando los individuos reciben tratamiento preventivo adecuado a su contexto clínico. Este riesgo residual está relacionado con múltiples factores, entre ellos la presencia de estados inflamatorios de diversa índole, los cuales se exacerbaban en contexto de infecciones locales o sistémicas. (1, 5) Por esta razón, la Federación Argentina de Cardiología (FAC), la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) y el Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC) han desarrollado el presente documento con el objetivo de brindar respaldo a los profesionales de la salud que atienden a personas adultas acerca de los beneficios de diversas vacunas para la reducción de eventos cardiovasculares (**Tabla 1**). En consecuencia, este documento no incluye el análisis de vacunas que, aunque puedan ser de gran valor para la población adulta, no ofrecen beneficios específicos en la prevención cardiovascular.

Tabla 1. Resumen práctico de las vacunas a administrar en pacientes con cardiopatías

Vacuna	Recomendación	Acceso	Esquema
Vacuna antigripal	Prioritaria	Gratuita	Anual
Vacuna contra neumococo conjugada 20 valente [▲]	Prioritaria	Gratuita	Dosis única TM
Vacuna contra COVID-19	Prioritaria	Gratuita	Ver guías
Vacuna contra virus sincitial respiratorio	Recomendada	Costo variable ^ξ	1 dosis*
Vacuna recombinante contra el herpes zóster	Recomendada	Costo variable ^ξ	2 dosis**
Vacuna doble bacteriana (difteria y tétanos)	Prioritaria	Gratuita	Cada 10 años
Vacuna antigripal mejorada (adyuvantada, alta dosis o en cultivo celular) ^L	Recomendada	Costo variable ^ξ	Anual

[▲] O la vacuna antineumocócica que se encuentre recomendada por el calendario nacional de vacunación.

TM En personas que se hayan vacunado antes de los 65 años por comorbilidades, se debe realizar un refuerzo luego de los 65 años, y cuando hayan transcurrido al menos 5 años de la primera dosis.

^ξ Estas vacunas no cuentan con una cobertura obligatoria en el calendario nacional de vacunación, por lo que el costo de la intervención varía de acuerdo con el tipo de cobertura médica de cada individuo, y sus condiciones/comorbilidades.

* La duración de la inmunidad conferida por estas vacunas se encuentra aún en evaluación.

** El intervalo entre dosis debe ser de 2 a 6 meses. En personas que serán inmunosuprimidas (trasplante cardíaco o de otros órganos, o comienzo de quimioterapia) se podría acortar este intervalo a 1 mes; en estos casos, se sugiere posterior consulta con especialista en el seguimiento.

^LSi bien estas vacunas poseen ciertos beneficios adicionales respecto de las vacunas convencionales, en caso de no estar disponibles, no se debe retrasar la inmunización.

La vacuna antigripal adyuvantada se encuentra incluida en el Calendario Nacional de vacunación, y se administra sin costo a personas de 65 años o más.

Metodología

Se conformó un equipo multidisciplinario integrado por expertos en cardiología, neumonología, infectología, epidemiología y metodología de la investigación, junto con residentes de cardiología. Las recomendaciones fueron sometidas a votación por los participantes, excluyendo a aquellos con conflictos de interés, mediante el uso del método Delphi. En los casos con disidencias, se solicitó a los integrantes del equipo que expusieran sus valoraciones y argumentos sobre el tema en cuestión. Posteriormente, se repitió la votación hasta alcanzar un consenso igual o superior al 75%. Las recomendaciones finales fueron graduadas de la siguiente manera:

Clases de recomendación:

- Clase I: condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que el tratamiento/procedimiento es beneficioso, útil y eficaz.
- Clase II: evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad, eficacia del método, procedimiento y/o tratamiento.
 - Clase IIa: el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
 - Clase IIb: la utilidad/eficacia está menos establecida.
- Clase III: evidencia o acuerdo general de que el tratamiento método/procedimiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede ser perjudicial.

Niveles de evidencia:

- Nivel de evidencia A: evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o de cohortes con diseño adecuado para alcanzar conclusiones estadísticamente correctas y biológicamente significativas.
- Nivel de evidencia B: datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.
- Nivel de evidencia C: consenso de opinión de expertos.

Relación entre infecciones, eventos cardiovasculares y mecanismos implicados

Desde hace décadas, se ha evidenciado que las infecciones agudas están asociadas con un aumento transitorio de eventos cardio y cerebrovasculares. (1, 6-21) Los mecanismos responsables de este fenómeno son diversos e incluyen la activación del sistema inmunológico, lo que genera inflamación sistémica, un estado de hipercoagulabilidad, la estimulación del sistema simpático y un incremento en la demanda de oxígeno por parte del miocardio (**Figura 1**)(1, 2, 22). Estos procesos interactúan entre sí, provocando disfunción endotelial, ruptura de placas ateroscleróticas y eventos trombóticos, además de depresión miocárdica e insuficiencia cardíaca. En ciertos casos, también puede producirse daño miocárdico directo, como en la miocarditis; en las infecciones respiratorias, la hipoxemia asociada reduce aún más el aporte de oxígeno a los tejidos. (22, 23)

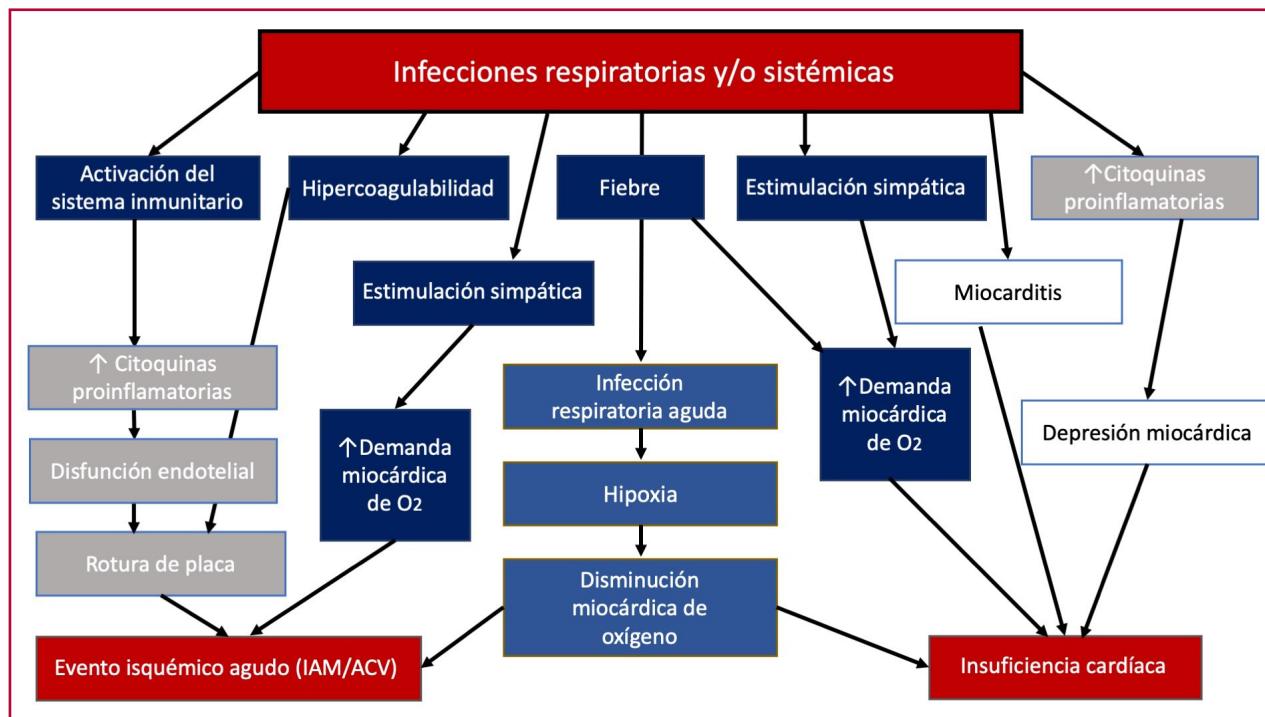


Figura 1. Mecanismos subyacentes de la relación entre infecciones respiratorias o sistémicas, y eventos cardiovasculares. Adaptado de la referencia (2).

Independientemente de los mecanismos subyacentes, las infecciones pueden desencadenar eventos vasculares “de novo” en individuos sin antecedentes previos o agravar las condiciones cardiovasculares preexistentes, causando eventos agudos en personas con enfermedades de base. (13, 14, 24-26) Esto generó interés en investigar el uso de antimicrobianos en pacientes con enfermedad cardiovascular como estrategia para prevenir nuevos eventos. No obstante, una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 38 ensayos clínicos con 26 638 participantes concluyó que no existe evidencia que respalde el uso de antimicrobianos para la prevención cardiovascular. (27) Incluso más, los resultados de esta revisión sugirieron que el empleo de macrólidos y quinolonas en este contexto podría resultar perjudicial. (27)

En contraste, las vacunas han demostrado ser herramientas efectivas para prevenir enfermedades infeccio-contagiosas, particularmente en sus formas más graves. Por ello, en los últimos años, ha ganado relevancia el papel de las inmunizaciones en la reducción de eventos cardiovasculares. (1, 28)

Rol de las vacunas como mecanismo de prevención cardiovascular

INFLUENZA

Los virus de influenza se clasifican en cuatro tipos: A, B, C y D. De estos, solo los tipos A y B tienen relevancia clínica en humanos. (28-30) Los virus de influenza A se subdividen según las proteínas de superficie hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N), existiendo más de 130 subtipos en animales, aunque solo unos pocos circulan actualmente en humanos. Por su parte, los virus de influenza B se agrupan en dos linajes principales: Victoria y Yamagata, con múltiples subclados (definidos como agrupaciones filogenéticas que comparten un ancestro común y presentan variaciones genéticas relevantes). Estos virus son responsables de epidemias anuales, generalmente durante los meses de invierno (abril a octubre en el hemisferio sur), aunque la circulación viral puede persistir durante todo el año.

A pesar de la eficacia de la vacunación para prevenir complicaciones graves de influenza, las tasas de cobertura vacunal siguen siendo bajas. Datos recientes han demostrado que más de la mitad de los adultos con indicación de vacunación contra influenza no se encuentran inmunizados, tanto en nuestro país como en Latinoamérica y otras regiones del mundo (31-35)

Infección por influenza y eventos cardiovasculares

Se ha documentado que los picos estacionales de influenza coinciden con un incremento en los eventos cardio y cerebrovasculares, como infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (ICC) y arritmias, entre los principales. (8-10, 18) Así, una cohorte del Reino Unido con más de cinco

millones de pacientes analizó 20 486 individuos que sufrieron un IAM y 19 063 que padecieron un ACV; en los primeros tres días luego de una infección por influenza o símil-influenza la razón de incidencia ajustada para presentar un IAM fue de 4,95 (IC95% 4,43-5,53; $p<0,05$), y de 3,19 (IC95% 2,81-3,62; $p<0,05$) para ACV. (8) Incluso más, dicho riesgo se mantuvo incrementado hasta 90 días posteriores a la infección. En cambio, luego de la administración de vacunas contra influenza, neumococo y tétanos no se produjo aumento de eventos vasculares. Otro estudio analizó la ocurrencia de eventos cardiovasculares en adultos de Escocia, obteniendo resultados similares: luego de una infección por influenza o símil-influenza los participantes tuvieron un riesgo considerablemente mayor de IAM (razón de incidencia 5,59 IC95% 1,77 – 17,6; $p=0,003$) y de ACV (razón de incidencia 6,79 IC95% 1,67 – 27,5; $p=0,007$). (11) Otra serie analizó el impacto de una hospitalización por influenza o símil-influenza en 925 adultos mayores de 65 años de Canadá. (36) La mortalidad hospitalaria fue de 8,4%, mientras que 9,9% padecieron una severa pérdida de autonomía, y 8,2% una pérdida moderada de la misma. (36)

Impacto cardiovascular de la vacunación contra influenza

Uno de los estudios pioneros en valorar el impacto de la vacunación sistemática en personas con eventos coronarios agudos fue el ensayo FLUVACS, realizado en Argentina a principios del siglo XXI. (37) Al cabo de 6 meses de seguimiento, los pacientes vacunados luego de un evento coronario o una revascularización compleja tuvieron menor tasa de eventos cardiovasculares (37), beneficio que se prolongó en el seguimiento a un año. (38) Los resultados del estudio FLUVACS, sumados a la evidencia epidemiológica de la relación entre infecciones por influenza y eventos cardiovasculares, llevaron a la Asociación Americana del Corazón y al Colegio Americano de Cardiología (American Heart Association/American College of Cardiology) en el año 2006 a recomendar a la vacunación contra influenza para todos los individuos en prevención secundaria. (39) Luego de este documento se publicaron nuevos ensayos clínicos, con resultados concordantes. Así, en el año 2013 un metaanálisis de 6 ensayos clínicos randomizados con 6735 participantes encontró que en individuos de alto riesgo cardiovascular la vacuna contra influenza redujo 36% la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores (riesgo relativo [RR] 0,64 intervalo de confianza [IC] del 95% 0,48-0,86; $p=0,003$). (40) Posteriormente, numerosas revisiones sistemáticas y metaanálisis respaldaron el beneficio de la vacunación contra influenza en individuos adultos, con tasas de reducción de eventos cardiovasculares mayores que oscilaron entre 25% a 36% según las diferentes poblaciones. (18, 41-46)

En el año 2021 se publicaron los resultados del estudio IAMI, un ensayo clínico randomizado y doble ciego, el cual enroló 2571 pacientes que padecieron un Síndrome Coronario Agudo (SCA) o que fueron sometidos a una angioplastia coronaria considerada de alto riesgo, a recibir vacuna contra influenza o placebo. (47) Los participantes fueron vacunados entre 24 horas previas y 48 horas posteriores al procedimiento; el grupo que fue vacunado 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; $p=0,014$) al año de seguimiento. (47). Además, no se observó un incremento de los eventos adversos totales ni serios, a pesar del tratamiento antiagregante y antiocoagulante. A la luz de estos resultados, y en consonancia con lo observado en otros ensayos clínicos y estudios observacionales, la vacunación contra la influenza debe considerarse una estrategia terapéutica esencial en el manejo de pacientes con síndromes coronarios. (40, 42, 46-48) Su implementación durante la hospitalización representa una oportunidad clave para mejorar la cobertura, dado que su impacto en la reducción de eventos es comparable al de intervenciones ampliamente aceptadas como los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o la aspirina. (49-53)

En lo que respecta a la insuficiencia cardíaca, un estudio de cohorte realizado con registros médicos de Dinamarca incluyó a 134.048 sujetos con esta condición, con un seguimiento promedio de 3,7 años (rango: 1,7-6,8 años). (54) Luego de ajustar por múltiples confundidores, los autores observaron que los pacientes que habían recibido al menos una dosis de vacuna antigripal presentaron una menor mortalidad total y cardiovascular (HR 0,82; IC95%: 0,81-0,84). Además, los individuos que se vacunaron más tempranamente (al inicio del otoño) y aquellos que recibieron un mayor número de dosis obtuvieron mayores beneficios (54). El mismo grupo de trabajo analizó el impacto de la vacunación antigripal en personas con diabetes en Dinamarca. (55) Incluyeron a 241 551 individuos y evaluaron sus desenlaces clínicos a lo largo de nueve temporadas de influenza (2007-2016). Los individuos vacunados presentaron un menor riesgo de mortalidad total (HR 0,83; $p<0,001$), mortalidad cardiovascular (HR 0,84; $p<0,001$), mortalidad por infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular (HR 0,85; $p=0,028$), y también una reducción en las hospitalizaciones por descompensación de la diabetes (HR 0,89; $p=0,006$). (55) En la misma línea, un metaanálisis que incluyó un ensayo clínico y seis estudios observacionales ($n = 3$ 167 445) mostró una disminución significativa del riesgo de arritmias tras la vacunación (OR 0,82; IC95%: 0,70-0,97), con un efecto particularmente evidente en lo que respecta a la fibrilación auricular (OR 0,94; IC95%: 0,90-0,98). (56) Estos hallazgos enfatizan la necesidad de interpretar a la influenza como una enfermedad sistémica con consecuencias graves y multisistémicas, más allá de la esfera infectocontagiosa.

Indicaciones de vacunación contra influenza

Todas las personas con patologías cardiovasculares constituyen un grupo de riesgo que requiere vacunación anual contra influenza, independientemente de la edad. (3,4) Además, todas las personas que trabajan en el ámbito de la salud deben vacunarse anualmente (incluyendo personal administrativo, técnicos, camilleros, etc.), ya que esta estrategia demostró disminuir la mortalidad de los pacientes más vulnerables atendidos por ellos. (57)

En nuestro país, los subgrupos de mayor riesgo para presentar complicaciones por influenza pueden vacunarse sin prescripción médica, y sin costo para los mismos, ya que esta vacuna se encuentra incluida en el Calendario Nacional de Inmunizaciones. Estos grupos de riesgo son:

- personal de salud y estratégico
- las personas de 65 años y mayores
- las personas entre 2 y 64 años, que presenten factores de riesgo o comorbilidades adicionales (**Tabla 2**)
- personas embarazadas (en cualquier trimestre) o puérperas (hasta 10 días post parto)
- los niños de 6 meses a 2 años.

Tabla 2. Poblaciones de riesgo para presentar complicaciones por influenza, y con indicación de vacunación anual contra la misma.

Enfermedades cardíacas
* Hipertensión arterial, Insuficiencia cardíaca[€], enfermedad coronaria con o sin revascularización, reemplazo valvular, valvulopatías moderadas o severas, hipertensión pulmonar, trasplante cardíaco. Tabaquismo activo con al menos 15 paquetes/año, o ex tabaquistas de al menos 10 paquetes/año, si abandonaron hace menos de 10 años.
* Cardiopatías congénitas de cualquier severidad.
Otras condiciones
Comorbilidades frecuentes en cardiología.
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 $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, insuficiencia renal crónica (especialmente 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, transplantados de cualquier órgano, enfermedades reumatólogicas (independientemente del tratamiento que estén recibiendo).
Toda persona que trabaja en instituciones de salud.
Otros
<ul style="list-style-type: none"> - 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 gramos. - Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (tanto oncohematológicas como de otras etiologías), 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

Si bien hay subgrupos de mayor riesgo para padecer complicaciones por influenza, cualquier individuo puede contagiarse la enfermedad. Por tanto, y debido a que las vacunas contra influenza son intervenciones altamente seguras, Estados Unidos luego de la epidemia por gripe H1N1 simplificó su esquema de vacunación, instando a que todas las personas mayores a 6 meses se vacunen anualmente. (29, 58) Esta estrategia posee como beneficio adicional disminuir la circulación viral. En países con menores recursos económicos, las recomendaciones priorizan a las poblaciones más vulnerables, basándose en criterios de optimización de la intervención, más que en argumentos científicos.

Hipertensión arterial, tabaquismo e infección por influenza

En línea con lo antes señalado, la hipertensión arterial aislada y/o el tabaquismo no son considerados comorbilidades que indique la necesidad de vacunación de acuerdo con el calendario nacional de vacunación de Argentina. Sin embargo, existe evidencia de que los pacientes hipertensos y/o los tabaquistas que contraen infección por influenza poseen más riesgo de eventos adversos y muerte.

Un estudio de cohorte retrospectivo basado en registros electrónicos de salud del Reino Unido analizó a 6 075 321 personas de entre 40 y 64 años sin comorbilidades ni historia de enfermedad cardiovascular, durante un

período de diez años (2008-2018). (59) Entre los participantes, un 12,5% padecían hipertensión arterial. Luego de ajustar por múltiples confundidores, se observó que los individuos hipertensos presentaron mayor riesgo de infecciones respiratorias agudas, con una razón de tasas de incidencia de 1,04 (IC95%: 1,03–1,05). Además, entre los individuos que desarrollaron una infección respiratoria aguda, se documentaron 4196 eventos cardiovasculares agudos (0,9%) durante el año posterior al episodio infeccioso. Los participantes que padecían hipertensión arterial presentaron un riesgo notoriamente incrementado de eventos cardiovasculares agudos durante el seguimiento (HR 1,98; IC95%: 1,83–2,15). (59)

Otra cohorte danesa analizó 608.452 pacientes con hipertensión arterial tratados con al menos dos antihipertensivos, durante nueve temporadas de influenza consecutivas (2007-2016). (60) Se excluyeron a todos los individuos con otras comorbilidades; la cobertura de vacunación antigripal osciló entre el 26% y el 36%, y el seguimiento incluyó 975.902 personas-año. Durante el seguimiento, fallecieron 21.571 pacientes por cualquier causa (3,5%), 12.270 por causas cardiovasculares (2,0%) y 3846 por infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular (0,6%). Tras el ajuste por múltiples variables de confusión, la vacunación se asoció con una reducción significativa del riesgo de mortalidad por todas las causas (HR 0,82; $p<0,001$), mortalidad cardiovascular (HR 0,84; $p<0,001$), y mortalidad por infarto o ACV (HR 0,90; $p=0,017$). (60)

Otro estudio retrospectivo basado en datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza de México analizó 32.663 casos confirmados de infección por influenza en adultos mayores de 20 años. (61) Globalmente, solo 19,2% de los pacientes con hipertensión arterial habían sido vacunados. Al analizar a los adultos menores de 50 años, la tasa de mortalidad por influenza fue significativamente mayor entre los individuos hipertensos: (20–29 años: 9,8% vs. 0%, $p<0,001$; 30–39 años: 8,2% vs. 2,9%, $p<0,035$; 40–49 años: 17,8% vs. 11,5%, $p<0,001$). (61) Si bien en mayores de 50 años esta diferencia no fue significativa, esto podría explicarse por una alta prevalencia de comorbilidades coexistentes en este grupo etario, mayor riesgo cardiovascular global de este subgrupo, y mayor cobertura vacunal entre los mismos.

Debido a esta evidencia, la actualización 2025 de la iniciativa HEARTS en las Américas, impulsada por la Organización Panamericana de la Salud, incorporó la vacunación antigripal como una de las intervenciones a implementar en pacientes con hipertensión arterial, independientemente de la edad. (62)

Respecto al tabaquismo, un estudio basado en registros médicos electrónicos del Reino Unido encontró que las personas jóvenes que fumaban tenían un riesgo incrementado de padecer infecciones respiratorias, incluyendo influenza (OR 1,32 IC95% 1,07 – 1,64; $p=0,01$). (63) De forma similar, un estudio de casos y controles realizado en 20 hospitales de España encontró que las personas tabaquistas tuvieron mayor riesgo de hospitalizaciones por influenza que quienes no fumaban, incluso luego de ajustar por múltiples confundidores (OR ajustado 1,32 IC95% 1,04-1,68; $p=0,02$). (64) Además, se ha documentado que incluso la exposición al tabaquismo pasivo incrementa el riesgo de influenza y otras infecciones respiratorias. (65) Si bien el tabaquismo incrementa el riesgo de infección por influenza, los datos disponibles sugieren que no afecta la inmunogenicidad inducida por las vacunas. (66)

Esquema de vacunación

Debido a la capacidad de modificar los componentes antigenicos de su estructura de superficie, las cepas de influenza que circulan varían anualmente. Esto explica la necesidad de una vacunación anual. (1, 58) Tradicionalmente, se ha recomendado administrar la vacuna a finales del verano o principios del otoño (entre marzo y abril en nuestra región), ya que la seroprotección se alcanza entre 2 y 3 semanas después de la vacunación, permitiendo así niveles adecuados de anticuerpos antes del inicio de los meses de alta circulación viral. Sin embargo, es importante tener presente que existe circulación viral durante todo el año, aun en regiones con climas tropicales. Además, suelen registrarse aumentos anticipados o retrasados en los casos de influenza, e incluso más de un “pico” durante el año. Por esta razón, la mejor estrategia consiste en administrar la vacuna siempre que se tenga contacto con una persona de riesgo, si la misma no ha sido administrada durante la temporada en curso. (1, 58)

Otro punto a destacar es el hecho de que, a pesar de las variaciones en las cepas circulantes, la vacunación antigripal ha demostrado conferir protección incluso cuando no hay una concordancia perfecta con las cepas circulantes en dicho año. (67) Este beneficio podría ser inclusive mayor con las vacunas mejoradas (ver siguiente sección).

Inmunosupresión, inflamación y tipos de vacuna antigripal

Globalmente, las vacunas antigripales pueden ser trivalentes (contienen 2 cepas diferentes de influenza A y un linaje de virus B) o tetravalentes (contienen 2 cepas de influenza A y 2 linajes B). (1, 2, 58) Anualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la composición de las vacunas antigripales para la temporada que comienza. Desde el año 2023, debido a la ausencia de circulación viral de linaje B Yamagata, la OMS ha recomendado que las vacunas antigripales sean trivalentes. Sin embargo, esta decisión ha generado controversias entre expertos, quienes advierten que aún no puede descartarse completamente la reemergencia de este linaje.

Independientemente de la composición de las vacunas, las personas mayores presentan una menor respuesta frente a los estímulos inmunogénicos, condición que se ha denominado “inmunosenescencia”. La inmunosenescencia es proceso fisiológico, el cual se intensifica alrededor de los 50 años, y genera una reducción en la respuesta de células T y B, menor producción de anticuerpos, y una menor eficacia en la activación de células presentadoras de antígenos. (68) Como consecuencia, las personas se vuelven más susceptibles a las infecciones, y la inmunidad natural y adquirida responde menos a las mismas. (68, 69) Además, hay una menor respuesta a las vacunas tradicionales. (1, 2, 28, 69) Asociado a esta condición, y como consecuencia de la inmunosenescencia, las personas más mayores presentan un estado crónico de inflamación sistémica de bajo grado, lo cual se ha denominado “inflammaging”. (70-72) El estado de inflammaging contribuye al deterioro de la función inmunológica, aumenta la vulnerabilidad a infecciones respiratorias, y contribuyendo a la respuesta subóptima a vacunas. (69-71)

Para compensar esta menor respuesta inmune, se han desarrollado formulaciones de vacunas antigripales diseñadas para potenciar la respuesta inmune. Estas incluyen: vacunas adyuvantadas, que incorporan una emulsión de aceite en agua como adyuvante inmunológico; vacunas de alta dosis, que contienen una concentración de antígeno cuatro veces mayor que las formulaciones estándar; y vacunas recombinantes, elaboradas mediante técnicas de ADN recombinante, ésta última no está disponible en nuestro país. (1, 58, 73, 74)

La vacuna antigripal adyuvantada ha demostrado de forma consistente una superioridad frente a las vacunas antigripales estándar, tanto en términos de inmunogenicidad como en la prevención de eventos clínicamente relevantes. (75-81) Un estudio de casos y controles anidado, basado en un registro electrónico de 15 temporadas de influenza en Italia, evaluó la efectividad relativa de la vacuna adyuvada frente a formulaciones no adyuvantadas trivalentes y tetravalentes en adultos mayores. Entre 43 000 pacientes vacunados, se documentaron 146 hospitalizados por neumonía o eventos cardiovasculares. Los individuos que recibieron vacuna adyuvantada tuvieron menor riesgo de hospitalizaciones por dichas causas (OR 0,61 IC95% 0,40 – 0,94; p=0,024). Los autores realizaron un análisis de sensibilidad, excluyendo a los sujetos que habían sido previamente hospitalizados por neumonía o eventos cardiovasculares, manteniéndose el beneficio observado (OR 0,54 IC95% 0,34 – 0,86; p=0,012). Posteriormente, el mismo grupo analizó el impacto de la vacuna adyuvantada en la prevención de hospitalizaciones por cualquier causa a lo largo de 18 temporadas de influenza, observando nuevamente una reducción significativa del riesgo entre los vacunados con formulaciones adyuvantadas en comparación con las no adyuvantadas (OR 0,88; IC95%: 0,80–0,97). (79) En Argentina, la vacuna antigripal adyuvantada se encuentra aprobada para ser utilizada en personas de 50 años o más. (82)

Las vacunas antigripales de alta dosis también han demostrado ser consistentemente superiores a las vacunas estándar tanto en términos de inmunogenicidad como en la prevención de eventos clínicamente relevantes. (83-89) El estudio DANFLU-1 fue un ensayo clínico aleatorizado y pragmático, el cual se llevó a cabo en Dinamarca durante la temporada 2021–2022, el cual evaluó la efectividad relativa de la vacuna antigripal tetravalente de alta dosis frente a vacunas de dosis estándar, en adultos de 65 a 79 años. Se incluyeron 12 477 participantes, y el seguimiento de los pacientes se realizó a través de registros electrónico. La vacuna de alta dosis redujo las hospitalizaciones por influenza o neumonía (efectividad relativa de 64,4% IC95% 24,4–84,6; p<0,05), y la mortalidad por cualquier (efectividad relativa de 48,9% IC95% 11,5–71,3; p<0,05). (85) En un análisis pre-especificado de este estudio, incluyendo solamente a los individuos con patología cardiovascular (20,4%), la vacuna de alta dosis mostró un beneficio similar en la reducción de hospitalizaciones por neumonía e influenza (razón de tasa de incidencia [IRR] de 0,26 IC95%: 0,11–0,64 en personas sin antecedentes cardiovasculares versus IRR 0,44 IC95%: 0,10–1,93 en personas con cardiopatía; valor de “p” de la interacción 0,57) y en la reducción de mortalidad por cualquier causa (IRR 0,58 IC95%: 0,31–1,08 versus IRR 0,38 IC95%: 0,14–1,06 respectivamente; “p” de la interacción 0,49). (90) En cambio, en la reducción de hospitalizaciones por cualquier causa, el beneficio observado no se mantuvo en los individuos con cardiopatía (IRR 0,79 IC95%: 0,67–0,92 en población general versus IRR 1,11 IC95%: 0,88–1,39 en pacientes con enfermedades cardiovasculares; “p” de la interacción 0,026). (90) Sin embargo, por tratarse de un análisis de subgrupos, el valor de esta observación debe relativizarse. En Argentina, la vacuna antigripal de alta dosis se encuentra aprobada para ser utilizada en personas de mayores de 65 años.

Hasta la fecha, no existen estudios prospectivos y aleatorizados que hayan comparado directamente la eficacia y efectividad de la vacuna de alta dosis frente a la adyuvantada. Sin embargo, varios metaanálisis han realizado comparaciones indirectas (basadas en diferentes poblaciones y temporadas), concluyendo que ambas vacunas son superiores a las formulaciones estándar, sin evidencia de una superioridad clara entre ellas. (91-93) Por otra parte, dos estudios retrospectivos con datos de adultos mayores de 65 años de Estados Unidos compararon ambas vacunas durante 2 temporadas consecutivas. (94, 95) Durante la temporada 2018-2019, se analizaron 561 315 individuos que recibieron vacuna adyuvantada y 1 672 779 individuos que recibieron vacuna de alta dosis. (94) Ambas mostraron una efectividad relativa similar para prevenir internaciones o consultas a salas de emergencias por influenza (efectividad relativa 2,0%; IC95%: -3,7% - 7,3%); sin embargo, la vacuna adyuvantada resultó más efectiva para prevenir internaciones o visitas a emergencias por enfermedades car-

dio-respiratorias (efectividad relativa 2,6%; IC95%: 2,0–3,2%). (94) En la temporada 2019-2020, se compararon 1 115 725 personas vacunadas con vacuna adyuvantada y 2.561.718 con vacuna trivalente de alta dosis. (95) En individuos sin factores de riesgo, ambas vacunas mostraron una efectividad similar (efectividad relativa: 5,2%; IC95%: -5,9% a 15,1%). En cambio, entre los participantes con comorbilidades, la vacuna adyuvantada fue más efectiva: efectividad relativa 12,5% (IC95% 10,0%–15,0%) para quienes poseían ≥ 1 FR, 18,4% (IC95% 13,7%–22,9%) para aquellos con 1 o 2 factores de riesgo, y una efectividad relativa de 10,4% (IC95% 7,4%–13,3%) para sujetos con 3 o más factores de riesgo. (95) El mismo grupo publicó otro análisis de la misma temporada, comparando individuos que recibieron vacuna adyuvantada trivalente (n=1.083.466), con aquellos vacunados con vacuna de alta dosis trivalente (n=2 448 403) y vacuna tetravalente estándar (n=767 725). (96) Al analizar hospitalizaciones por causas cardiorrespiratorias, la vacuna adyuvantada mostró mayor efectividad relativa que la vacuna de alta dosis (3,9% IC95%: 2,7–5,0) y que la tetravalente estándar (9,0% IC95%: 7,7–10,4). Respecto a hospitalizaciones por IAM, la vacuna adyuvantada también mostró mayor efectividad relativa que la vacuna de alta dosis (4,2% IC95%: 1,0–7,2) y a la tetravalente estándar (10,8% IC95%: 8,0–13,5). (96) En cuanto a la tolerancia y presencia de efectos adversos, tanto la vacuna adyuvantada como la de alta dosis han demostrado un buen perfil de seguridad. Un estudio evaluó la ocurrencia de eventos adversos auto-referidos en 72 013 individuos adultos mayores de 65 años en Australia, vacunados con alguna de estas dos formulaciones. (97) Si bien los individuos que recibieron la vacuna adyuvantada reportaron ligeramente menos efectos adversos leves (fiebre: 0,6% vs. 1,1%, p < 0,01; dolor en el sitio de inyección: 1,3% vs. 2,1%, p < 0,01), no se observaron diferencias en la incidencia de eventos adversos graves que requirieran atención médica (0,3% en ambos grupos; p = 0,86). (97) Por tanto, y dado que la evidencia disponible proviene principalmente de estudios observacionales, resulta razonable individualizar la elección entre ambas vacunas en función de las características del paciente, el costo y la accesibilidad de las formulaciones, así como las preferencias del médico y del paciente.

Otra alternativa para mejorar la efectividad de las vacunas antigripales es su producción en cultivos celular (“cell-based”), en lugar del método tradicional de cultivos en huevos embrionados (“egg-based”). (98) Las vacunas en cultivo celular (utilizando células epiteliales renales de perro Madin-Darby (MDCK, por sus siglas en inglés) permiten altas cargas virales, no requieren el empleo de antibióticos ni conservantes, y evitan las mutaciones adaptativas que pueden alterar la estructura antigenica del virus al ser desarrollado en huevo, manteniendo mayor fidelidad al virus circulante, y reduciendo el riesgo de discordancia (mismatch). (29, 99, 100) Además, su producción es más rápida y no depende del suministro de huevos, lo que representa una ventaja logística. Al no contener proteínas del huevo, también son una ventaja para personas con alergia a este componente. Estudios recientes sugieren que ofrecen una efectividad ligeramente superior en comparación con las vacunas estándar. (98)

Efectos adversos y contraindicaciones

Los eventos adversos asociados a la vacunación son poco frecuentes, con una incidencia estimada en menos del 15% de los vacunados. En su mayoría, se trata de reacciones leves, que pueden ser locales (como dolor, induración o eritema) o generales (como fiebre, malestar y mialgia). Estos efectos suelen resolverse en 1 a 2 días, y habitualmente no requieren intervenciones adicionales.

El efecto adverso más temido es el síndrome de Guillain-Barré (SGB); se estima que el riesgo de este evento es de aproximadamente 1,6 casos por millón de dosis de vacuna contra influenza. (101) En cambio, el riesgo de SGB con la infección por influenza ha sido estimado en 4,9 casos por millón de personas infectadas, y 17,2 casos por millón de individuos hospitalizados por la enfermedad. (101-104). Por tanto, el antecedente de SGB no constituye una contraindicación para la vacunación anual contra influenza, salvo que este evento haya ocurrido dentro de los 42 días de la vacunación, y no se hayan identificado otras causas que puedan explicar esto. Estos casos deben ser derivados a un especialista.

Las contraindicaciones de la vacunación son excepcionales, e incluyen el antecedente de reacción anafiláctica a la vacuna o a alguno de sus componentes, o haber presentado un SGB en las seis semanas posteriores a la vacunación por influenza, tras descartar otras etiologías. (2, 29, 58, 101) Dado que el riesgo de SGB es 4 a 10 veces mayor con la infección que con la vacunación por influenza, el antecedente de este cuadro, si no fue vinculado a la vacuna, no representa una contraindicación para la vacunación. (101)

Aspectos prácticos para la prescripción de vacuna antigripal

- La vacuna antigripal está compuesta por agentes inactivados (virus muertos), lo que significa que no se replican en el organismo; por este motivo, una persona no puede desarrollar la enfermedad al ser vacunado, y su administración es segura incluso en individuos inmunosuprimidos (como trasplantados cardíacos).
- Se puede administrar simultáneamente con todas las vacunas analizadas en este Consenso.
- Los cuadros leves, como catarro, rinitis, diarrea, o el estar recibiendo antibióticos NO representan una contraindicación para recibir la vacuna antigripal.
- La seroprotección se obtiene 2 a 3 semanas luego de la administración de la vacuna, y dura 6 a 10 meses.

- La vía de administración puede ser intramuscular o subcutánea, aún en pacientes anticoagulados (ver debajo).
- En los casos excepcionales en que una persona en riesgo no pueda ser vacunada (por ejemplo, ante antecedentes de síndrome de Guillain-Barré posterior a la vacunación), se deberá considerar la inmunización de sus convivientes y contactos cercanos, con el fin de reducir la circulación viral y el riesgo de infección.
- Las vacunas mejoradas (adyuvantada, alta dosis o en cultivo celular) son superiores a las estándar, sin beneficio adicional de las formulaciones tetravalentes respecto de las trivalentes.

NEUMOCOCO

La enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* (“neumococo”) puede generar no solo neumonías, sino también otros cuadros graves, como meningitis y endocarditis, y representan la primera causa de muerte por enfermedades prevenibles por vacunas en todo el mundo. (29, 105)

Esta enfermedad posee una distribución bimodal, afectando principalmente a dos grupos etarios: niños pequeños, debido a la inmadurez de su sistema inmunológico, y adultos mayores, como consecuencia de la inmuno-senescencia. (1, 2, 29) Además, los pacientes con comorbilidades y enfermedades crónicas tienen una mayor predisposición a desarrollar infecciones graves por este patógeno. (29, 105) Los individuos jóvenes pertenecientes a subgrupos con mayor susceptibilidad de padecer infecciones neumocócicas invasivas comparten características similares con aquellos en riesgo de complicaciones graves por el virus de la influenza. En la **Tabla 3** se comparan las indicaciones de vacunación antineumocócica con las de la vacunación contra influenza.

Tabla 3. Similitudes y diferencias en las indicaciones de vacunación contra neumococo e influenza, desde una perspectiva cardiológica

Indicación de ambas vacunas	<ul style="list-style-type: none"> * Insuficiencia cardíaca[€], enfermedad coronaria con o sin revascularización, reemplazo valvular, valvulopatías moderadas o severas, hipertensión pulmonar, trasplante cardíaco. * Cardiopatías congénitas de cualquier severidad. * Mayores de 65 años, independiente de las comorbilidades*. * Comorbilidades: en su mayoría, iguales que para vacuna contra influenza. * Tabaquismo activo con al menos 15 paquetes/año, o ex tabaquistas de al menos 10 paquetes/año, si abandonaron hace menos de 10 años².
Indicaciones exclusivas de vacuna contra neumococo	<ul style="list-style-type: none"> * Antecedentes de enfermedad neumocócica invasiva. * Alcoholismo. * Esplenectomía. * Implantes cocleares y fistulas de líquido cefalorraquídeo.
Indicaciones exclusivas de vacuna contra influenza	<ul style="list-style-type: none"> * Personal de salud * Obesos con índice de masa corporal $\geq 40 \text{ kg/m}^2$

[€] Independientemente de la fracción de eyeción

* algunas sociedades científicas, como la Sociedad Argentina de Infectología, recomiendan reducir esta edad a 60 años, para ambas vacunas.

Vacunas disponibles y esquema de administración

Actualmente existen 4 vacunas comercialmente disponibles para uso clínico:

- Vacuna polisacárida de 23 serotipos (VPN23) la cual se espera que sea discontinuada durante el año 2025.
- Vacuna conjugada de 13 serotipos (VCN13) la cual se espera que sea discontinuada durante el año 2025.
- Vacuna conjugada de 15 serotipos (VCN15)
- Vacuna conjugada de 20 serotipos (VCN20)

La vacuna VCN20 fue aprobada para su comercialización en Argentina a finales del año 2023, e incorporada al Calendario Nacional de Vacunación en 2024. (29, 107) Las 4 vacunas están formadas con polisacáridos de superficie de distintos serotipos de neumococo, y el número en su nombre indica la cantidad de serotipos que contiene. Las vacunas conjugadas (VCN13 y VCN20) emplean una proteína transportadora (“carrier”) que permite una mejor presentación antigénica, facilitando la activación de células T colaboradoras, la inducción de memoria inmunológica y una mayor protección de las mucosas. Estas características se traducen en una respuesta inmune más robusta y duradera en comparación con las vacunas polisacáridas no conjugadas. (108)

La vacunación secuencial con VCN13 y VPN23 demostró ser superior al empleo de cada una por separado. (2, 29) Por ello, el esquema tradicional de vacunación contra neumococo consistía en administrar una dosis de VCN13, y luego una dosis VPN23 al año de la primera vacuna. Desde la incorporación de la VCN20 en el Calendario Nacional de Vacunación, el esquema de inmunización contra neumococo se ha simplificado, ya que

solamente se requiere la **administración de 1 dosis de esta vacuna, en cualquier momento del año.** (109) Los individuos que se vacunen por la presencia de factores de riesgo o comorbilidades, y sean menores de 65 años, deben recibir una dosis de refuerzo luego de esta edad, y habiendo transcurrido al menos 5 años desde la dosis inicial de VCN20. La **Tabla 4** resume las recomendaciones vigentes para la vacunación en individuos que hayan recibido alguna dosis previa de otra vacuna contra neumococo.

Tabla 4. Recomendaciones para la vacunación con VCN20 en personas que hayan recibido previamente una dosis de VCN13 o VPN23

Condición	Vacuna previa	Esquema recomendado	Alternativa
65 años y más, o trasplantados cardíacos	Esquema completo*	VCN20 a los 5 años de la última dosis recibida	---
18 a 64 años, con factores de riesgo	Esquema completo*	No requiere dosis adicionales (hasta cumplir 65 años)	---
65 años y más, o trasplantados cardíacos	VCN13 VPN23	VCN20 a los 12 meses de la dosis previamente recibida	---
18 a 64 años, con factores de riesgo	VCN13 VPN23	VCN20 a los 12 meses de la dosis previamente recibida	VPN23** VCN13**

*consistente en VCN13 y VPN23.

**esta dosis también debe ser administrada a los 12 meses de la previamente recibida.

Si por algún motivo no se tiene acceso a VCN20 se recomendó inicialmente comenzar el esquema de vacunación antineumocócica con una dosis de VCN13, y luego completar con VCN20 (1, 29). Sin embargo, se prevé que la vacuna VCN13 sea retirada del mercado en el país durante el segundo semestre de 2025, en parte para reducir la posibilidad de errores en la implementación de los esquemas secuenciales de vacunación antineumocócica.

Recientemente, se conocieron los resultados de un ensayo clínico en fase 3 de otra vacuna antineumocócica conjugada (V116), la cual mostró una inmunogenicidad, seguridad y tolerancia similares a VCN20. (110) Esta nueva vacuna no contiene algunos serotipos incluidos en la VCN20, pero agrega 8 serotipos adicionales. (111, 112) Es posible que dicha vacuna sea incorporada en un futuro próximo como una alternativa, o un complemento, para la inmunización de adultos con factores de riesgo. (113, 114)

Infección por neumococo y eventos cardiovasculares

Al igual que ocurre con influenza, la infección por neumococo se asocia a un aumento en diferentes eventos cardiovasculares. Una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 24 estudios observacionales encontró que, en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad (NAC), 17,7% padecieron complicaciones cardiovasculares: 14,1% presentaron ICC, 5,3% padecieron un SCA, y 4,7% algún tipo de arritmias. (115) En los pacientes ambulatorios, la tasa de eventos cardiovasculares fue de 1,4%, pero también se observaron casos de ICC, SCA y arritmias. Otra cohorte prospectiva de individuos con NAC seguidos durante 30 días posteriores al diagnóstico de la infección incluyó 1343 individuos hospitalizados y 944 tratados de forma ambulatoria; la tasa de complicaciones cardiovasculares fue del 26,7% en los hospitalizados y del 2,1% entre los sujetos seguidos ambulatoriamente (14). La complicación más frecuente fue la ICC, tanto “de novo” como descompensación de la patología ya conocida, en alrededor de 65% de los casos. Siguieron en frecuencia las arritmias (en 35% de los pacientes ambulatorio y 22,1% de los hospitalizados), y los SCA (en 3,5% de los hospitalizados, sin ningún caso en ambulatorios). Globalmente, 33,1% de los individuos que desarrollaron una complicación cardiovascular no tenían antecedentes de enfermedades cardiovasculares. (14) El 89,1% de los pacientes hospitalizados y 75% de los individuos ambulatorios que sufrieron un evento cardiovascular adverso lo presentaron dentro de la primera semana. Además, la incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en los pacientes con mayor gravedad: los sujetos con un puntaje de riesgo para neumonías (Pneumonia Severity Index o PSI) en la categoría menor tuvieron una incidencia de eventos cardiovasculares del 1,2%, mientras que aquellos en la categoría de mayor gravedad presentaron una incidencia del 47,3%. El desarrollo de eventos cardiovasculares se asoció a mayor mortalidad (OR 3,5; IC 95%: 2,3-5,2; p < 0,05), incluso después de ajustar por múltiples variables, y excluir a los individuos que fallecieron el mismo día del diagnóstico de neumonía. (14)

En el año 2015 el mismo grupo de trabajo realizó un estudio de casos y controles anidado en dos cohortes prospectivas: el Cardiovascular Health Study, que incluyó 5888 participantes mayores de 65 años, y el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study) que incluyó 15.792 participantes con una edad de 45 a 64 años. (116) Se incluyeron 2 controles hospitalarios por cada caso de neumonía enrolado en el estudio, y los

participantes fueron seguidos por 10 años. Durante los primeros 30 días post infección presentaron alguna complicación cardiovascular 54 participantes del grupo NAC y 6 controles (HR 4,07 IC 95% 2,86 - 5,27; $p < 0,05$); entre los días 31 y 90, 11 casos y 9 controles presentaron algún evento (HR 2,94 IC 95% 2,18 - 3,70; $p < 0,05$). (116) Una revisión sistemática y metaanálisis (276 109 participantes) encontró que la neumonía adquirida en la comunidad aumentó el riesgo de desarrollar Síndrome Coronario Agudo (OR 3,02 IC95% 1,88-4,86), ACV (OR 2,88 IC95% 2,09-3,96), mortalidad por cualquier causa (OR 3,22 IC95% 2,42-4,27) y eventos CV (OR 3,37 IC95% 2,51-4,53). (117)

En lo que a ICC respecta, las infecciones neumocócicas presentan una relación bidireccional. Por un lado, la progresión de la enfermedad aumenta la susceptibilidad de los pacientes a estas infecciones, y la ausencia de inmunizaciones eleva significativamente el riesgo de morbimortalidad. (118) Por otro lado, estas infecciones contribuyen de manera importante a las descompensaciones, lo que, a su vez, agrava el pronóstico de la enfermedad de forma independiente. (119)

Impacto cardiovascular de la vacunación antineumocócica

Respecto al efecto protector de la vacunación, un metaanálisis incluyó 7 estudios observacionales que evaluaron el impacto de la vacunación neumocócica (VCN13 o VPN23) en adultos con enfermedad cardiovascular establecida o con riesgo cardiovascular muy alto, incluyendo 163 756 participantes. (120) Los autores encontraron 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; $p < 0,01$), sin heterogeneidad estadísticamente significativa ($I^2 = 32\%$). Además, se observó una tendencia hacia menor tasa de infarto de miocardio (HR 0,78 IC95% 0,54 a 1,14; $p = 0,19$). (120)

Otro metaanálisis, el cual incluyó 11 estudios de cohorte con 332 267 participantes, y un seguimiento promedio de 20,1 meses, y comparó individuos que recibieron vacuna VCN23 con aquellos no vacunados. (121) La vacunación se asoció con una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (RR 0,86 IC95% 0,76-0,97; $p = 0,016$), considerando como tal mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio, angina inestable o revascularización por enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca e internaciones por causas cardiovasculares. (121). Además, los autores observaron una reducción en la mortalidad de causa cardiovascular (RR 0,92 IC95 0,86-0,98; $p = 0,010$). Así mismo, el efecto protector de la vacunación fue más pronunciado en adultos mayores (RR 0,80 IC95% 0,70-0,92; $p = 0,001$), y en personas con alto riesgo cardiovascular (RR 0,92 IC95% 0,87-0,98; $p = 0,010$). Al realizar un análisis de sensibilidad, los autores encontraron que, en personas de edad avanzada, la vacunación también se asoció con una disminución significativa en el riesgo de infarto agudo de miocardio (RR 0,90 IC95%: 0,82-0,99; $p = 0,047$) y eventos cerebrovasculares (RR 0,86 IC95% 0,75-0,99; $p = 0,032$). (121)

Un tercer metaanálisis, que incluyó un mayor número de estudios y participantes (18 estudios con 716 108 individuos analizados), también encontró que la vacunación con VPN23 se asoció con una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (RR 0,91 IC95% 0,84-0,99; $p < 0,01$ - $I^2 = 74,6\%$), y de infarto agudo de miocardio (RR 0,88 IC95% 0,79-0,98; $p < 0,01$ - $I^2 = 75,4\%$)(122). Además, se observó una disminución significativa en la mortalidad por cualquier causa (RR 0,75 IC95% 0,66-0,86; $p < 0,01$ - $I^2 = 84,1\%$), con un beneficio aún mayor en el subgrupo ≥ 65 años (RR 0,70 IC95% 0,59-0,84; $p < 0,01$ - $I^2 = 77,5\%$). Si bien los autores no encontraron una reducción significativa de eventos cerebrovasculares, debe considerarse que este desenlace fue incluido solo en 5 estudios, lo cual limita el poder estadístico para detectar asociaciones significativas. (122)

Momento más apropiado para administrar la vacuna antineumocócica

Si bien la neumonía neumocócica tiene un patrón estacional similar al de la gripe, algunos datos locales sugieren que solo el 38% de las neumonías ocurrieron en la época invernal en Argentina. (2) Por otro lado, las tasas de vacunación contra neumococo son bajas en pacientes con cardiopatías, incluso más bajas que contra influenza. (31, 32) Debido a ello, se recomienda prescribir la vacunación contra neumococo siempre que se tenga contacto con un individuo no inmunizado. (2, 29) De hecho, si una persona no recuerda si ha recibido previamente vacunación contra neumococo, o manifiesta haberla recibido, pero sin recordar la fecha de vacunación, se debe indicar vacunación con VCN 20, o la vacuna antineumocócica disponible.

Efectos adversos y contraindicaciones

Las vacunas disponibles tienen un muy buen perfil de seguridad, y los eventos adversos vinculados a estas son poco frecuentes. El evento más constante es la reactogenicidad local (dolor y/o hinchazón), que se observa en alrededor del 30% de los vacunados, suelen ser leves y autolimitados, y no requiere conducta activa. El desarrollo de fiebre es muy raro, y ocurre en menos del 1%.

La única contraindicación formal de la vacuna es el antecedente de reacción alérgica severa (anafilaxia) posterior a una dosis previa de esta.

Tips prácticos para la vacunación antineumocócica

- Las vacunas están compuestas por polisacáridos de la cápsula del neumococo, lo que significa que una persona no puede enfermarse al recibir la vacuna, y la misma puede administrarse en pacientes inmunosuprimidos (como trasplantados cardíacos).
- Se pueden administrar simultáneamente con todas las vacunas analizadas en este Consenso.
- Los cuadros leves, como catarro, rinitis, diarrea, o el estar recibiendo antibióticos NO representan una contraindicación para recibir vacunación antineumocócica.
- Los cuidados en personas anticoaguladas son similares a los utilizados para la vacuna antigripal (ver debajo).
- Cualquier persona que haya sido externada por una neumonía, o que haya completado su tratamiento ambulatorio para dicha condición, puede ser vacunada sin necesidad de esperar un intervalo específico. Esta estrategia permite evitar la pérdida de oportunidad para inmunizar y contribuye a optimizar la protección frente a futuras infecciones.
- Los cuidados en personas anticoaguladas son similares a los utilizados para la vacuna antigripal (ver debajo).

VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO

El virus sincicial respiratorio (VSR) es un virus ARN de simple cadena, altamente contagioso y de distribución mundial, el cual causa cientos de miles de infecciones anualmente, generando un elevado número de hospitalizaciones y muertes. (1, 29, 123-125) Las poblaciones más susceptibles a la infección por VSR son los extremos de la vida: lactantes y niños pequeños, y adultos mayores, especialmente aquellos que poseen comorbilidades, principalmente cardiovasculares, respiratorias, metabólicas o con trastornos de la inmunidad. (123, 126)

Infección por VSR y eventos cardiovasculares

De forma similar a lo que ocurre con otras afecciones, se ha documentado que las infecciones por VSR se asocian a eventos cardiovasculares mayores, tanto “de novo”, como descompensación de patologías previas. (123) Un estudio analizó una muestra aleatoria de 1634 pacientes mayores de 60 años que fueron hospitalizados por una infección confirmada por VSR en Estados Unidos. (127) El 54,1% de los participantes tenía 75 años o más, y las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad (38%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] (34%), ICC (33%), diabetes (33%) y enfermedad renal crónica (29%). El 18,5% de los participantes padecieron complicaciones graves; 17,0% requirieron ingreso a cuidados críticos, el 4,8% fueron conectados a ventilación mecánica, y 4,7% fallecieron durante la hospitalización. (127) Los pacientes con ICC presentaron más frecuentemente complicaciones graves que el resto de los participantes (41,2% versus 31,4%; p=0,01). Para evaluar el impacto y la gravedad de la infección por VSR, otro estudio de cohorte comparó a 7998 adultos hospitalizados por una infección respiratoria baja con diagnóstico confirmado de influenza (13,7%), COVID-19 (80,3%) o VSR (6,1%). (128) Para homogeneizar las muestras, utilizaron como grupo comparador a los pacientes que no habían sido vacunados contra COVID-19 o influenza; aproximadamente el 70% de los individuos presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular. El riesgo de ventilación mecánica invasiva o muerte fue similar entre los sujetos con VSR y COVID-19 no vacunados (12,0% versus 14,1%; p=0,22) o influenza no vacunados (12,0% versus 10,3%; p=0,35). (128) En cambio, los pacientes con VSR presentaron mayor necesidad de soporte ventilatorio que aquellos con COVID-19 o influenza (30,2% versus 23,4% y 22,5% respectivamente; p=0,006) y disfunción multiorgánica (31,4% versus 25,3% y 24,3% respectivamente; p=0,02). (128) Otro estudio multicéntrico realizado en 40 centros de 12 países analizó la evolución de pacientes adultos con infecciones respiratorias confirmadas por influenza (n=366), VSR (n=238) y Metapneumovirus humano (n=100). (129) La tasa de complicaciones cardiovasculares fue similar entre los participantes, con una tendencia hacia mayores eventos con VSR (24,1% con influenza, 31,7% con VSR y 24,4% con Metapneumovirus humano; p=0,25). También los pacientes con infección por VSR mostraron una tendencia hacia mayor mortalidad (2,5% versus 1,6% con influenza y 2,0% con Metapneumovirus); sin embargo, debe considerarse que aproximadamente la mitad de los participantes habían sido previamente vacunados contra influenza. (129)

Otro estudio analizó 2042 casos de hospitalizaciones por VSR, de los cuales 28,3% tenían diagnóstico previo de ICC (25). El 60,2% de los participantes tenían 65 años o más; los sujetos con ICC tuvieron una mayor tasa relativa (“rate ratio”) de hospitalizaciones (8,1 IC 95%: 6,8 – 9,7; p<0,05), siendo esto aún más acentuado entre los individuos menores de 65 años (tasa relativa 14,3 IC95% 11,8 – 17,3; p<0,05). Además, los pacientes con ICC presentaron mayor mortalidad, independientemente de la edad y otras comorbilidades (7,8% versus 3,8%; p<0,01). (25)

En lo que respecta al desarrollo de eventos cardiovasculares ante una infección por VSR, un estudio realizado en Estados Unidos incluyó adultos mayores de 50 años, hospitalizados por infección confirmada por VSR. (130) Incluyeron 6248 pacientes con una edad promedio de 72,7 años, de los cuales 56,4% tenían antecedentes de patologías cardiovasculares. Globalmente, 22,4% de los participantes presentaron algún evento cardiovascular, ocurriendo esto en 8,5% de los individuos sin historia de afección cardíaca, y 33,0% entre quienes tenía

enfermedades preexistentes. Los eventos más frecuentes en ambos grupos fueron la ICC y la ocurrencia de un SCA, seguidos por arritmias ventriculares y crisis hipertensiva. (130) Los individuos que presentaron eventos cardiovasculares durante la infección por VSR tuvieron mayor riesgo de ingreso a cuidados críticos (RR ajustado 1,54 IC95% 1,23 – 1,93; $p < 0,01$), ventilación mecánica invasiva (RR ajustado 2,00 IC95% 1,44 – 2,79; $p < 0,01$) y mortalidad hospitalaria (RR ajustado 1,77 IC95% 1,36 – 2,31; $p < 0,01$). (130)

En la misma línea, otro estudio realizado con base al registro nacional de salud de Dinamarca evaluó el riesgo de eventos cardiovasculares tras infección por VSR en adultos mayores durante la temporada 2022-2023. (131) Se incluyeron 2.655 individuos ≥ 65 años con diagnóstico confirmado de VSR, y se analizaron los eventos cardiovasculares ocurridos durante los 14 días posteriores a la prueba positiva. Durante este período se observó un incremento en la incidencia de hospitalización por ICC (IRR 4,4 IC95% 2,4–8,1; $p < 0,001$), de ACV isquémico (IRR 8,1 IC95% 3,3–20,1; $p < 0,001$), y de eventos cardiovasculares mayores (MACE) (IRR 5,0 IC95% 3,2–8,0; $p < 0,001$). (131)

Impacto cardiovascular de la vacunación contra VSR

Hasta el momento no hay estudios que hayan demostrado una disminución de eventos cardiovasculares con ninguna de las vacunas disponibles comercialmente contra VSR. Sin embargo, existe una clara e irrefutable asociación entre la infección por este patógeno, eventos cardiovasculares, y peores desenlaces clínicos. (1, 25, 127, 130, 131). Al mismo tiempo, las vacunas actualmente disponibles han demostrado una efectividad muy elevada para prevenir el desarrollo de infecciones respiratorias bajas y formas graves. (132-134) Así, la eficacia de la vacuna adyuvantada para prevenir formas graves de infección por VSR fue de 94,1% (IC95% 62,4%-99,9%). (133), mientras que la eficacia de la vacuna bivalente para prevenir formas graves de infección 85,7% (IC95% 32,0%-98,7%). (134) Incluso más, un subanálisis de los participantes del estudio con la vacuna adyuvantada mostró que la misma confería mayor protección a los pacientes con riesgo incrementado de enfermedad grave, como aquellos con patologías cardiovascular preexistente (eficacia vacunal en personas sin comorbilidades: 72,5% IC95% 30,0%-90,9% versus eficacia en personas con patología cardiovascular: 92,1% IC95% 46,7%-99,8%). (135)

Respecto a la seguridad de estas vacunas en pacientes con cardiopatías, recientemente se ha comunicado que la coadministración de vacuna contra VSR e influenza es segura y bien tolerada en pacientes con ICC y deterioro moderado a severo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. (136)

Tipos de vacuna y esquema de administración

La FDA aprobó hasta el momento tres vacunas contra VSR para uso clínico: una vacuna adyuvantada, una vacuna bivalente, y una tercera vacuna de ARN mensajero. (133, 134) En nuestro país están disponibles comercialmente las primeras dos; ambas vacunas están basadas en la glicoproteína de fusión (F) del VSR en su forma estabilizada prefusión, para inducir la respuesta inmunológica y la producción de anticuerpos neutralizantes contra el VSR. La diferencia entre ambas radica en que la vacuna adyuvantada posee un adyuvante (AS01E) unido a la proteína de prefusión F, mientras que la vacuna bivalente posee dos subtipos de proteína de prefusión correspondientes a los dos subtipos de VSR, el A y el B. Ambas intervenciones han demostrado buen perfil de seguridad, con una efectividad muy alta para ambos subtipos de VSR, inclusive en personas añosas y con comorbilidades cardiovasculares. (1, 29, 133-135)

La administración de una dosis de cualquiera de las dos vacunas confiere protección por al menos 2/3 temporadas (137-140), aunque continúan en seguimiento los pacientes incluidos en los estudios iniciales para determinar si serán necesarios refuerzos de las vacunas, y su periodicidad. (28, 29, 132) El VSR posee estacionalidad similar a otros virus respiratorios, con una mayor circulación habitualmente entre otoño y el inicio del invierno. Sin embargo, existe circulación viral durante todo el año, y la pandemia de COVID-19 ha alterado la estacionalidad de varios virus respiratorios, entre ellos influenza y VSR. Por tanto, resulta razonable indicar la vacunación en cualquier momento del año, utilizando cualquiera de las dos vacunas disponibles en nuestro país, siempre que se identifique la oportunidad de inmunizar a una persona no vacunada. (1, 28, 29, 132) El antecedente de una infección documentada por VSR refuerza la necesidad de vacunación, ya que la infección natural no proporciona una inmunidad duradera, y se estima que puede haber riesgo de reinfección a partir de los dos meses. (141, 142)

En Estados Unidos, la recomendación es considerar la vacunación contra VSR para todas las personas mayores de 75 años, y para los mayores de 50 años con comorbilidades. (**Tabla 5**) (132, 143, 144)

Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar la inmunogenicidad y la duración de la inmunidad de estas vacunas en personas más jóvenes con comorbilidades. (145-147) Algunos estudios han demostrado que individuos menores de 60 años con enfermedades como insuficiencia cardíaca, EPOC, diabetes o enfermedad renal crónica tienen mayor riesgo de infección grave y peor evolución clínica que los adultos mayores sin estas condiciones. (25, 148, 149)

Tabla 5. Comorbilidades que indican la necesidad de vacunación contra VSR.

Enfermedades cardíacas (similares factores de riesgo que para influenza)
* Insuficiencia cardíaca[€], enfermedad coronaria con o sin revascularización, reemplazo valvular, valvulopatías moderadas o severas, hipertensión pulmonar, trasplante cardíaco.
* Cardiopatías congénitas de cualquier severidad.
Otras condiciones
Comorbilidades frecuentes en cardiología.
Diabetes independientemente de la presencia de daño de órgano blanco, o el tratamiento que estén recibiendo; enfermedades respiratorias crónicas (EPOC y Asma de cualquier gravedad), obesos con índice de masa corporal ≥ 40 kg/m ² , insuficiencia renal crónica en diálisis o con expectativas de ingresar a diálisis en los siguientes meses, enfermedad hepática crónica (incluyendo cirrosis), neoplasias de órgano sólido en tratamiento, trasplantados de cualquier órgano, enfermedades reumatológicas (independientemente del tratamiento que estén recibiendo).
Otras comorbilidades relevantes o condiciones que implican mayor riesgo
<ul style="list-style-type: none"> - Edad mayor o igual a 50 años (70). - Residencia en hogar de ancianos, trastornos neurológicos o neuromusculares que causen cualquier grado de trastorno deglutorio o debilidad de los músculos respiratorios (incluyendo personas traqueostomizadas), trastornos hematológicos crónicos. - 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. - Otras condiciones médicas crónicas o factores de riesgo que, a criterio del profesional puedan aumentar el riesgo de enfermedad grave por VSR, como fragilidad, sospecha de enfermedades crónicas no diagnosticadas o residir en comunidades rurales/remotas con dificultad para trasladar pacientes con cuadros graves para atención médica especializada (70).

[€] Independientemente de la fracción de eyección

Efectos adversos y contraindicaciones

Los efectos adversos que se han comunicado hasta el momento son similares para ambas vacunas; los más frecuentes son: dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección, fatiga (16% - 34%), cefalea, y molestias musculares o articulares. (133, 134) El dolor en el sitio de aplicación es más frecuente en la vacuna adyuvantada por el componente lipídico que inicia la respuesta inmune en el mismo sitio de aplicación. Menos frecuentemente se ha reportado fiebre (<3%), náuseas, diarrea o síntomas gastrointestinales. En general, todos los efectos adversos son leves, y se autolimitan en 1-2 días.

La única contraindicación que poseen ambas vacunas hasta el momento es el antecedente de anafilaxia a alguno de sus componentes. (132)

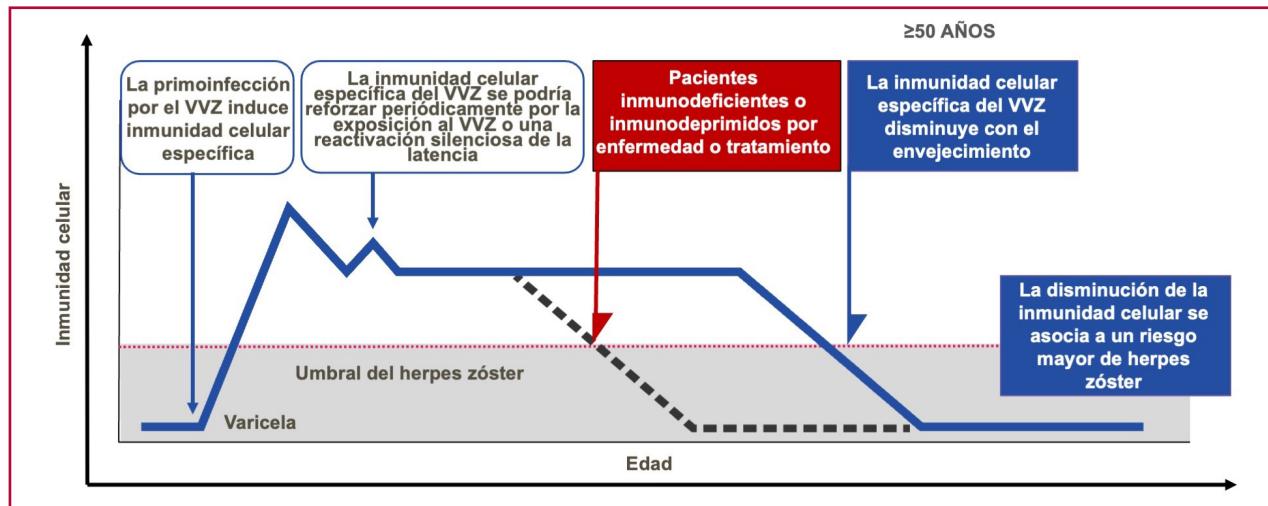
En enero de 2025 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) emitió una alerta para reforzar la vigilancia del Síndrome de Guillain-Barre (SGB) tras la vacunación contra el VSR. (143, 150) La FDA estimó que podrían producirse aproximadamente 9 casos más de SGB por millón de dosis de la vacuna bivalente, y 7 casos por millón de vacuna adyuvantada, en mayores de 65 años. (150) Sin embargo, dado que la incidencia de SGB aumenta con la edad y que estas tasas no difieren sustancialmente de las observadas en personas no vacunadas, la FDA ha resuelto continuar con la monitorización activa de estos eventos sin atribuir, por el momento, una relación causal definitiva. (143, 150, 151). Además, al igual que en el caso de la influenza, al evaluar la relación riesgo-beneficio de la vacunación, es importante considerar que las infecciones por sí mismas constituyen un factor desencadenante de síndrome de Guillain-Barré, particularmente cuando se presentan con cuadros clínicos graves. (102, 151)

Tips prácticos sobre vacunas para VSR

- Ambas vacunas están compuestas por subunidades protéicas, lo que significa que una persona no puede desarrollar la enfermedad al recibir ninguna de las vacunas disponibles para VSR, y las mismas son seguras y pueden administrarse en individuos inmunosuprimidos (como trasplantados cardíacos).
- Se pueden administrar simultáneamente con todas las vacunas analizadas en este Consenso.
- Los cuadros leves, como catarro, rinitis, diarrea, o el estar recibiendo antibióticos NO representan una contraindicación para recibir las vacunas contra VSR.
- Los cuidados en personas anticoaguladas son similares a los utilizados para la vacuna antigripal (ver debajo).

HERPES ZÓSTER

El herpes zóster (HZ) es una enfermedad que se produce debido a la reactivación del virus de la varicela-zóster (VVZ), tras haber padecido una infección por este virus. La varicela es una patología altamente prevalente, estimándose que más del 90% de la población mundial mayor de 50 años la ha padecido, bien de manera sintomática como asintomática. La inmunidad contra el HZ se adquiere luego de la primo-infección por el VVZ; posteriormente, cuando una persona entra en contacto con otros individuos con VVZ, esta exposición mantiene niveles protectores de anticuerpos. (Figura 2) (152)



Con el incremento de la edad, se produce un deterioro gradual del sistema inmune, fenómeno que se ha denominado inmunosenescencia. Se estima que este proceso se intensifica alrededor de los 50 años, y se acentúa paulatinamente. Debido a ello, la incidencia de HZ también se incrementa con la edad. Así, se ha estimado que la incidencia de esta patología sería de alrededor de 5,2% (IC95% 4,6%-5,9%) en personas de 50 años, incrementándose a más del doble en octogenarios. (153) Independientemente de la edad, hay condiciones que incrementan el riesgo de padecer HZ a edades más tempranas (Tabla 6).

Tabla 6. Comorbilidades y factores de riesgo para la reactivación de herpes zóster en adultos

Comorbilidades
- Insuficiencia cardíaca en clase funcional III-IV
- Hipertensión pulmonar
- Valvulopatías moderadas o severas
- Diabetes
- EPOC y asma bronquial
- Insuficiencia renal crónica, especialmente pacientes en diálisis
- Trasplante cardíaco
- Pacientes con cáncer
- Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)
- Otras comorbilidades: depresión, enfermedad hepática crónica, alcoholismo, collagenopatías, trasplante de médula ósea u otros órganos, enfermedades reumatólogicas (independientemente del tratamiento que estén recibiendo).
Inmunosupresión y fármacos biológicos
- Farmacológica: uso crónico de corticoides, uso de anticuerpos monoclonales.
- No farmacológica: esplenectomizados.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Reactivación de zoster y eventos cardiovasculares

Un episodio agudo de HZ provoca un dolor extremadamente intenso e incapacitante, descrito en ocasiones como más severo que los dolores del parto, el cual puede persistir durante semanas o incluso meses. Cuando el dolor persiste por más de 90 días tras la resolución de las lesiones cutáneas, se diagnostica neuralgia posherpética. Esta complicación es la más frecuente del HZ, afectando hasta a un tercio de los pacientes, y puede prolongarse durante años o, en algunos casos, toda la vida (**Figura 3**).

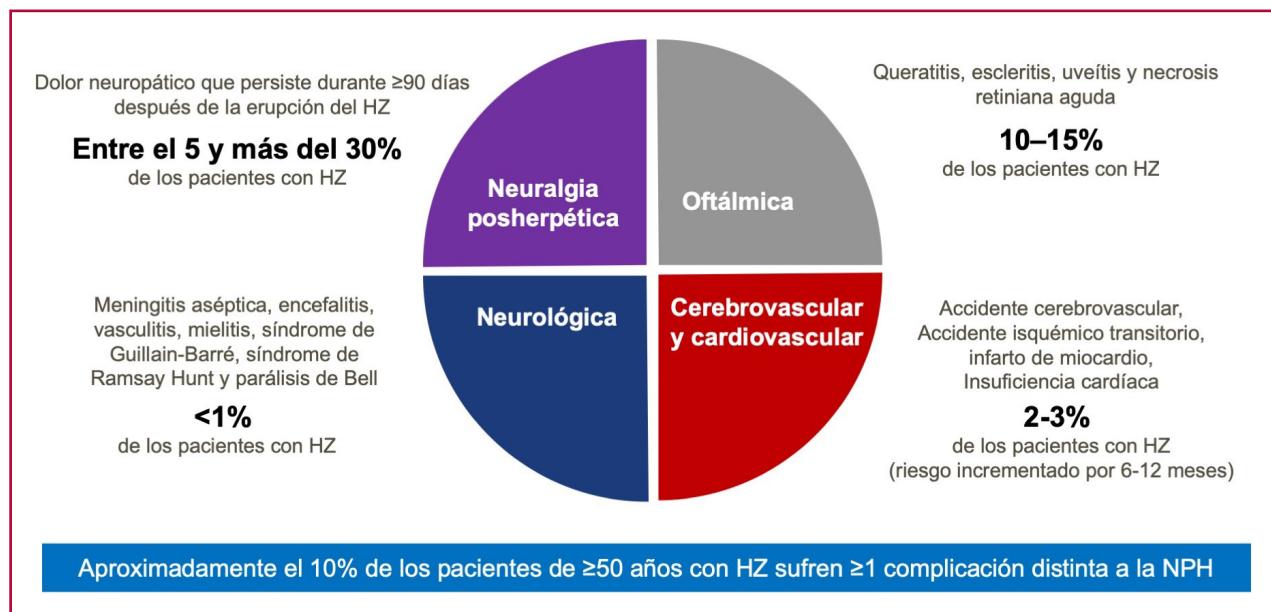


Figura 3. Esquema de las complicaciones posteriores a un episodio de herpes zóster y su frecuencia aproximada en adultos inmunocompetentes.

Al igual que lo que ocurre con otras infecciones, los episodios de HZ desencadenan una respuesta inflamatoria que puede inducir disfunción endotelial, contribuyendo al desarrollo de complicaciones vasculares. (154, 155) En este contexto, el HZ se asocia con un aumento significativo del riesgo de eventos vasculares, particularmente:

- **Accidente cerebrovascular:** El riesgo es máximo durante la primera semana posterior a la infección, con una incidencia ajustada de 2,37 (IC95%: 2,17-2,59; $p < 0,05$). Este riesgo disminuye progresivamente en las semanas siguientes, alcanzando un valor de 1,55 (IC95%: 1,46-1,65; $p < 0,05$) hacia la cuarta semana posterior al evento. (69) Sin embargo, algunos estudios sugieren que la elevación del riesgo de ACV podría persistir hasta aproximadamente un año tras un episodio de HZ (156). Además, se ha identificado un riesgo particularmente elevado en pacientes más jóvenes y en aquellos con HZ oftálmico. (157)
- **Infarto agudo de miocardio:** Durante la primera semana posterior a un episodio de HZ se observó un aumento significativo en la incidencia ajustada de IAM, con un valor de 1,68 (IC95%: 1,47-1,92; $p < 0,05$). Este riesgo mostró una reducción progresiva en las semanas siguientes, disminuyendo a 1,34 (IC95%: 0,98-1,82) al finalizar la cuarta semana. (155, 158)
- **Insuficiencia cardíaca:** En un registro poblacional de Corea del Sur, los pacientes que experimentaron formas graves de HZ que requirieron hospitalización presentaron un riesgo significativamente mayor de desarrollar insuficiencia cardíaca, con un HR de 2,03 (IC95%: 1,62-2,56; $p < 0,05$). (158)

Debido a esto, algunos estudios han investigado la utilidad de la terapia antiviral en la fase aguda del HZ como estrategia para reducir el riesgo isquémico subsecuente. Sin embargo, hasta el momento, esta intervención no ha demostrado eficacia significativa en la prevención de eventos cardiovasculares. (155)

Impacto cardiovascular de la vacunación para el zoster

Un estudio de cohorte analizó el impacto de la vacuna de virus vivos atenuados en adultos pertenecientes al programa Medicare de Estados Unidos. Analizaron 1 603 406 individuos vacunados, y los compararon con el mismo número de sujetos no vacunados, seleccionando a los “controles” mediante un modelo de propensión (“propensity score matched”). El seguimiento medio fue de 5,1 años, y las personas vacunadas mostraron menor riesgo de ACV total (HR 0,84 IC95% 0,83 – 0,85; $p < 0,001$), así como de 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). (159) Otro estudio comparó el impacto de las vacunas recombinante y a virus vivos atenuados en la ocurrencia de ACV; analizaron 2.165.505 adultos, y encontraron que tanto la vacuna a virus vivos atenuados (OR 0,77 IC95% 0,65-0,91; p=0,002) como la vacuna recombinante (OR 0,57 IC95% 0,46-0,72; p<0,001) redujeron significativamente el riesgo de ACV, mostrando un mayor beneficio la segunda. (160) Otro estudio analizó el impacto cardiovascular de la vacuna recombinante entre los pacientes de la base TriNetX. (161) Realizaron un modelo de propensión, y compararon 7657 personas que recibieron 2 dosis de vacuna recombinante, con el mismo número de personas no vacunadas. Al cabo de 3 años, los sujetos 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). (161)

Tipos de vacuna y esquema de administración

La primera vacuna que se aprobó para prevenir la reactivación del HZ fue la vacuna a virus vivos atenuados, en el año 2006. La misma tenía una eficacia moderada (51,3% de reducción de HZ), y tenía como principal desventaja no poder administrarse en personas inmunosuprimidas. En el año 2017 la FDA aprobó la vacuna recombinante contra el HZ, formada por un antígeno y un adyuvante. Esta vacuna resultó superadora en dos aspectos; la presencia de adyuvante mejoró la eficacia de la misma, mostrando una importante reducción del riesgo de desarrollar HZ en mayores de 50 años (HR 97,2% IC95% 93,7%-99,0%; p<0,001). (162), beneficio que se mantuvo en personas mayores de 70 años (HR 89,8% IC95% 84,2%-93,7%; p<0,001). (163). Además, por no contener virus vivos atenuados, no posee restricciones en personas inmunosuprimidas, como trasplantados, inmunosuprimidos por cualquier causa, o con comorbilidades severas (**Tabla 6**).

Hasta el momento, se dispone del seguimiento a 10 años de los pacientes incluidos en los estudios iniciales de la vacuna recombinante (ZOE-50 y ZOE-70). (162, 163), demostrando eficacia serológica persistente y reducción de eventos clínicos (164). Actualmente, la vacuna recombinante es la única disponible en nuestro país.

El esquema de vacunación consiste en una dosis inicial, y un refuerzo entre los 2 y 6 meses de la primera dosis. En los casos en que se prevea una inmunosupresión severa o riesgo incrementado de desarrollo de HZ (como ante un trasplante o inicio de quimioterapia) el refuerzo puede realizarse a los 30 días de la vacunación inicial.

Efectos adversos y contraindicaciones

Los efectos adversos de la vacuna recombinante fueron, en su mayoría, locales, leves y autolimitados. El 79,1% de los participantes presentó dolor en el sitio de inyección, debido al componente lipídico del adyuvante (el mismo que para la vacuna para RSV), mientras que 39,2% experimentaron eritema y 26,3% tumefacción. Los síntomas sistémicos se observaron con mayor frecuencia en los grupos de menor edad: las mialgias afectaron al 46,3% de los mayores de 50 años y a 31,2% de los mayores de 70 años, mientras que presentaron fiebre el 21,5% y 12,3% de estos grupos, respectivamente. En todos los casos, los síntomas fueron transitorios y se resolvieron de forma espontánea en 24-48 horas. (162, 163) Además, la aparición de eventos adversos tras la primera dosis no se asocia con una mayor probabilidad de repetirlos tras la segunda dosis, lo que indica que estos efectos no necesariamente se reproducen en la revacunación. (163)

De forma similar a lo observado con las vacunas frente al VSR, la FDA ha emitido una alerta sobre la necesidad de vigilar la aparición del síndrome de Guillain-Barré (SGB) tras la administración de la vacuna recombinante adyuvantada contra el HZ. (165) Según datos de un estudio observacional postcomercialización, se estimó un exceso de 3 a 6 casos de SGB por cada millón de dosis administradas a adultos mayores de 65 años, especialmente durante los primeros 42 días posteriores a la primera dosis. (165, 166) Si bien la FDA identificó una asociación en este estudio, aclaró que la evidencia disponible es insuficiente para establecer una relación causal definitiva, por lo que continúa con la vigilancia activa del evento.

La única contraindicación que posee la vacuna es la hipersensibilidad conocida a algunos de los componentes de la vacuna, o en individuos que hayan experimentado una reacción alérgica grave después de la primera dosis de esta.

Tips prácticos sobre vacuna contra herpes zoster

- Como la vacuna está compuesta por un antígeno y un adyuvante, una persona no puede enfermarse al recibir la misma (ya que no contiene virus vivos); por ello, puede administrarse a inmunosuprimidos (como trasplantados cardíacos).
- La vacuna es altamente efectiva para prevenir el HZ y el desarrollo de neuralgia post-herpética (NPH); sin embargo, si una persona ya presenta NPH, la vacuna no tiene ningún rol sobre la misma.
- Si una persona olvidó administrarse la 2da dosis y transcurrieron más de 6 meses debe simplemente colocarse dicha dosis, y NO recomenzar el esquema completo.
- Si una persona cree que no padeció varicela, NO se recomienda el testeo, y debe proceder directamente a vacunarse.
- Luego de un episodio agudo de HZ se recomienda vacunar a los pacientes transcurridos 6-12 meses de este.

Si la persona no quiere aguardar dicho lapso, puede recibir la vacuna una vez que hayan desaparecido las lesiones cutáneas (vesículas).

- Los cuadros leves, como catarro, rinitis, diarrea, o el estar recibiendo antibióticos NO representan una contraindicación para recibir la vacuna conjugada contra el HZ.
- Los cuidados en personas anticoaguladas son similares a los utilizados para la vacuna antigripal (ver debajo).

COVID-19

La infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) fue declarada pandemia en marzo de 2020 (29), generando profundos desafíos y vicisitudes a la población, el personal de salud, a los sistemas de salud. (167-174) Además de infecciones respiratorias graves, COVID-19 produjo complicaciones cardiovasculares graves, e incluso letales (15, 175-177). Estos eventos son producidos tanto por el efecto directo del virus como por el daño producido por la respuesta inmune (178-180). Otra complicación a tener en cuenta son los cuadros de COVID prolongado donde se han referido manifestaciones cardiovasculares como miocarditis, dolor precordial, palpitaciones, entre otras. (181, 182)

La introducción de las vacunas contra 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 (178, 183). Si bien las vacunas contra COVID-19 han sido vinculadas a efectos adversos, incluso de índole cardiovascular, existe acuerdo en que todas las vacunas disponibles tienen una relación riesgo/beneficio ampliamente favorable. (183, 184)

Las dos vacunas actualmente disponibles para la prevención de las complicaciones por SARS-CoV 2 corresponden a la plataforma de ARN mensajero. El uso de estas vacunas ha demostrado una alta eficacia en estudios de desarrollo para la prevención de formas severas (85-90%). (185, 186), y han tenido un alto impacto en la prevención de la mortalidad en el uso en campañas de vacunación. (187, 188) La vacunación primaria es una dosis y solo se realiza con la vacuna de ARNm de la compañía Moderna; la excepción son los inmunodeprimidos, como trasplantados cardíacos que deben recibir tres dosis. Los refuerzos pueden hacerse con cualquiera de las vacunas disponibles, incluso la vacuna de subunidades proteicas recombinante de producción nacional, aprobada para tal fin para mayores de 18 años (actualmente solo disponible en el sector privado).

Con respecto a la seguridad de las vacunas, ambas han demostrado un buen perfil de seguridad tanto en los estudios de desarrollo (187, 188) como en el uso habitual. (189) Los eventos adversos a tener en cuenta son la pericarditis y miocarditis que se presentan en personas de 12 a 39 años con una tasa de 12 casos/millón, en general luego de la segunda dosis y evolucionan con mejoría espontánea. (184, 190)

Debido a ello, la Organización Mundial de la Salud, la Organización Panamericana de la Salud, Sociedades científicas Nacionales e Internacionales, como así también las autoridades sanitarias recomiendan que las poblaciones de riesgo, como las personas mayores o con cardiopatías, reciban refuerzos de vacuna contra COVID-19. (29, 191, 192) Por su parte, la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) recomienda que todos los adultos se inmunicen anualmente contra COVID-19, y que las personas con alto riesgo de infecciones graves reciban refuerzos cada 6 meses. (192) Sin embargo, dado lo dinámico de esta enfermedad, no es posible precisar si estas indicaciones se mantendrán en el tiempo (**Tabla 7**).

Tabla 7. Esquema de vacunación contra COVID-19 según el riesgo de los individuos.

Riesgo	Vacuna previa
Alto riesgo	Personas de 50 años o mayores, personas con inmunocompromiso y personas gestantes.
Riesgo intermedio	Menores de 50 años con comorbilidades no inmunosupresoras (enfermedades crónicas u obesidad); personal de salud y personal estratégico.
Bajo riesgo	Menores de 50 años sin comorbilidades.

SITUACIONES ESPECIALES

Personas con Cardiopatías Congénitas del Adulto

Los pacientes adultos con cardiopatías congénitas (CCA) conforman un grupo heterogéneo debido a diferencias en su anatomía, fisiología, y la necesidad o no de intervenciones para corregir/mejorar sus patologías. (2) Si bien actualmente muchos han recibido tratamientos exitosos en la infancia, la mayoría de los pacientes presenta secuelas derivadas de su cardiopatía, o de los procedimientos realizados. Además, suelen requerir nuevas intervenciones, como cirugías, ablaciones o implantes de dispositivos durante su seguimiento en la edad adulta. Por ello, son “huéspedes especiales” con alto riesgo de infecciones.

En el año 2018 se propuso una nueva clasificación de estas cardiopatías, la cual incluye aspectos anatómicos y fisiológicos, con el objetivo de lograr una valoración integral de los pacientes (**Tabla 8**). (193)

Tabla 8. Esquema simplificado de la clasificación anatómica y funcional de los pacientes con CCA; adaptado de la referencia (193)

Estadio A	Pacientes en Clase Funcional I de la NYHA, con capacidad de ejercicio normal, sin secuelas hemodinámicas ni anatómicas, que no presentan historia de arritmias, y función renal, hepática y pulmonar normal.
Estadio B	Pacientes en Clase Funcional II de la NYHA, con uno o más de los siguientes: secuelas hemodinámicas leves (leve dilatación aórtica, leve dilatación ventricular, leve disfunción ventricular); enfermedad valvular leve; shunt mínimo o leve (sin repercusión hemodinámica); arritmias que no requieren tratamiento. Sin limitaciones significativas al esfuerzo.
Estadio C	Pacientes en Clase Funcional III de la NYHA, que presentan al menos uno de los siguientes: enfermedad valvular significativa (moderada-severa); moderada o severa disfunción ventricular (ventrículo sistémico, pulmonar o ambos); dilatación aórtica moderada; estenosis venosa o arterial; leve o moderada hipoxemia/cianosis; shunt hemodinámicamente significativo; arritmias que requieren tratamiento; hipertensión pulmonar (no severa); disfunción renal, hepática o pulmonar, con respuesta al tratamiento.
Estadio D	Pacientes en Clase Funcional IV de la NYHA, y con al menos una de las siguientes condiciones: dilatación aórtica severa; arritmias refractarias a tratamiento; hipoxemia severa (casi siempre asociada a cianosis); hipertensión pulmonar severa; síndrome de Eisenmenger; disfunción renal, hepática o pulmonar refractarios al tratamiento.

Si bien no se dispone de estudios específicos respecto al impacto cardiovascular de las vacunas en esta subpoblación de pacientes, es razonable suponer que todos los pacientes con cardiopatías congénitas se beneficiarán de la vacunación, siendo este efecto más acentuado en los individuos con estadios más avanzados. Por ello, debe vacunarse a todos los pacientes con cardiopatías congénitas anualmente contra influenza (194); así mismo, también debería prescribirse vacunación contra neumococo en estos pacientes. Resulta razonable considerar que todos los pacientes con estadios avanzados (C y D) deberían vacunarse contra VSR y, al menos por el momento, contra COVID-19. (195) La vacunación contra HZ, o la prescripción de vacuna contra VSR y COVID-19 en pacientes con cardiopatías menos complejas, debería ser una decisión conjunta entre el paciente y el médico o equipo tratante.

Por otra parte, debe tenerse presente que las personas con cardiopatías congénitas, debido a su edad, pueden tener indicación de otras vacunas no contempladas en este Consenso, como la vacuna contra hepatitis B, o la triple viral (difteria, tétanos y pertussis acelular). Por ello, es de buena práctica reforzar la importancia de mantener un esquema de vacunación completo y actualizado. Sin embargo, y como ocurre con otras poblaciones, las tasas de vacunación en individuos con cardiopatías congénitas también son menores a lo recomendado. (194, 195)

Personas anticoaguladas y con tratamiento antiagregante

Los pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento antitrombótico constituyen una población de alto riesgo, siendo más vulnerables no solo a procesos infecciosos, sino también a eventos cardiovasculares que empeoran su pronóstico. Por lo tanto, la recomendación de vacunación en estos pacientes es crucial, no solo para prevenir infecciones, sino también para mejorar la sobrevida.

En el estudio IAMI los pacientes fueron vacunados entre 24 horas previas y 48 horas posteriores a la realización de una angiografía por un síndrome coronario agudo o una angioplastia de alto riesgo. (47) Globalmente, 97,3% se encontraban con doble terapia antiplaquetaria, y 74,3% recibieron al menos un stent. Presentaron algún grado de hematoma en el sitio de punción 4,5% de los pacientes que recibieron vacuna contra influenza y 4,2% de quienes recibieron placebo ($p=0,739$); los hematomas fueron considerados graves solo en 0,8% de los participantes ($p=0,822$).

Otro escenario que en ocasiones despierta cierto grado de temor es la administración de vacunas en pacientes anticoagulados. Hasta el momento, no se dispone de evidencia que avale la superioridad de la vía intramuscular o subcutánea para la administración de vacunas. (2, 196) Debido a ello, resulta razonable recomendar que la vía utilizada sea aquella con la que se encuentra familiarizado quien aplicará la vacuna. (2, 28) Las personas que utilizan antagonistas de la vitamina K (Acenocumarol o Warfarina) deberían encontrarse en rango terapéutico, e idealmente, con un RIN $<2,5$ (2). En los individuos que reciben anticoagulantes orales directos (Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán o Dabigatrán) se podría administrar directamente la vacuna, o saltar una dosis, no contando con evidencia para recomendar una práctica respecto a la otra. (197)

Aspectos prácticos para considerar en personas anticoaguladas que serán vacunadas:

- Independientemente de la droga que estén utilizando, se debe realizar una compresión firme y sin frotar en la región deltoidea, con una duración más prolongada de la misma, de aproximadamente 2 a 5 minutos.
- Se recomienda NO aplazar la vacunación en personas anticoaguladas salvo casos excepcionales, ya que existe una fuerte asociación entre la postergación de la vacunación y la falta de concreción de la misma.

- Si se desea suspender transitoriamente la administración de anticoagulantes orales directos, se recomienda:
 - * aplicar la vacuna luego de 24 horas de la última toma de Rivaroxabán o Edoxabán (evitar la dosis de la noche previa al día de la vacunación).
 - * no administrar la dosis de la mañana en las personas que reciben Apixabán o Dabigatran.
 - * reiniciar el anticoagulante oral directo el día en que recibieron la vacuna, por la noche, independientemente del fármaco que esté utilizando.

Fragilidad y pérdida de autonomía

El aumento en la expectativa de vida ha otorgado un protagonismo creciente a la evaluación de la fragilidad en medicina y, en lo que respecta a la cardiología, al abordaje de los pacientes cardiovasculares según su estado funcional más que por su edad cronológica (198-200). Se ha establecido una relación bidireccional entre fragilidad y enfermedades cardiovasculares: un mayor número de patologías y comorbilidades incrementa el grado de fragilidad, mientras que esta última se asocia a una evolución clínica desfavorable en pacientes con cardiopatías (200). Una de las consecuencias más relevantes de la fragilidad es la pérdida de autonomía, lo que genera importantes repercusiones personales, familiares y sanitarias. (198, 201) Numerosos estudios han demostrado que las enfermedades infecciosas pueden precipitar un deterioro funcional significativo en personas mayores, especialmente en aquellas con mayor fragilidad; este fenómeno también se ha documentado tras la reactivación del herpes zóster. (36, 202-211) Diversas series han reportado tasas de pérdida de autonomía posteriores a hospitalizaciones por infecciones respiratorias que oscilan entre el 10% y el 50%. (36, 203-207, 210) En este contexto, las vacunas contempladas en el presente consenso poseen un rol clave en la prevención del deterioro funcional y la preservación de la autonomía en personas frágiles o de edad avanzada, en particular en aquellas con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Personas con alergia al huevo

Tradicionalmente se ha postulado que la alergia al huevo era una contraindicación mayor para recibir algunas vacunas, entre ellas la antigripal. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que la mayoría de las personas pueden ser vacunadas, aun con alergia documentada al huevo. Se estima que solo 0,2% de los adultos y 1,3% de los niños son verdaderamente alérgicos al huevo (1, 2, 212), y se produce 1 caso de anafilaxia por cada millón de dosis de vacuna antigripal administrada (213). Al mismo tiempo, se ha documentado que el beneficio de la vacunación contra influenza sobrepasa ampliamente el riesgo de eventos adversos con la misma. (214, 215) Por otra parte, **las vacunas contra neumococo, VSR, herpes zoster y COVID-19 no contienen vestigios de huevo**, por lo que este antecedente no debe limitar nunca su administración.

Debido a lo antes expuesto, de forma esquemática puede decirse que (212-215):

- la mayoría de las personas que refieren alergia al huevo pueden vacunarse contra influenza (y todas las vacunas abordadas en este consenso) sin necesidad de la realización de ninguna prueba o evaluación por un alergista.
- si una persona refiere haber presentado urticaria o lesiones cutáneas con la ingestión de huevo, puede vacunarse contra influenza sin necesidad de cuidados adicionales.
- si existe temor a reacciones graves con la vacunación, o en personas que hayan presentado reacciones extra cutáneas con la ingesta de huevo, se deben vacunar en centros hospitalarios, y permanecer en observación 30 a 60 minutos, ya que la mayoría de las reacciones alérgicas se presentan en los primeros minutos luego de la vacunación.
- las personas que presenten reacciones graves ante la administración de vacuna contra influenza deben ser evaluados por un especialista en alergias; en este escenario, las vacunas que se producen en cultivo celular (comparadas con las producidas en huevos) han demostrado ser seguras, con una efectividad igual o superior a las tradicionales. (98)

Finalmente, debe tenerse presente que algunas vacunas no abordadas en este Consenso contienen mayores proporciones de proteína de huevo (como la vacuna contra la fiebre amarilla), y por tanto no deben aplicarse estos conceptos a ellas.

Vacunación antitetánica

Se recomienda que las personas adultas con cardiopatías reciban la vacuna doble bacteriana (dT, o difteria - Tétanos) cada 10 años, al igual que la población adulta sin comorbilidades. Dado que esta medida se basa en las directrices del Calendario Nacional de Vacunación y no impacta directamente en la prevención de eventos cardiovasculares, no se aborda en detalle en este Consenso. Para información más específica, se sugiere consultar otros documentos especializados (2).

Coadministración de vacunas

La coadministración se define como la administración simultánea de dos o más vacunas, aplicadas en diferentes

sitos anatómicos y sin mezclarlas en la misma jeringa. Esta estrategia resulta altamente recomendable para mejorar las tasas de vacunación, ya que retrasar la administración de alguna vacuna a menudo se asocia con el riesgo de que esta no llegue a aplicarse. (216) Además, múltiples estudios han demostrado que, en adultos sin inmunodeficiencias, la coadministración de la mayoría de las vacunas garantiza tasas adecuadas de desarrollo de anticuerpos. (216, 217) Sin embargo, a pesar de la evidencia disponible, esta práctica está más extendida en la población pediátrica y es poco utilizada en adultos.

Todas las vacunas incluidas en este Consenso pueden ser coadministradas entre sí. Por ello, se recomienda implementar esta estrategia en adultos con cardiopatías para alcanzar tasas óptimas de cobertura vacunal en el menor tiempo posible.

Costo-Efectividad de la vacunación

Se realizó una búsqueda sistemática, no habiendo encontrado estudios locales o regionales que analicen la costo-efectividad de las vacunas recomendadas en el presente Consenso en adultos con cardiopatías. Un análisis de la Oficina de Economía de la Salud del Reino Unido postuló en el año 2024 que las vacunas contra influenza, neumococo, VSR y Herpes Zoster eran estrategias altamente costo-efectivas para la población adulta, y que podían reducir la carga social que estas enfermedades suponen. (218) De hecho, los autores estimaron que programas para mejorar las tasas de vacunación podrían representar una reducción de costos equivalente hasta 19 veces la inversión inicial destinadas a estas vacunas. Debido a ello, y aún en ausencia de estudios locales, es dable suponer que las vacunas recomendadas en este Consenso serán altamente costo-efectivas, especialmente para los pacientes más vulnerables, como las personas con cardiopatías. (219)

Mitos y Barreras para la vacunación

La vacunación en adultos enfrenta una serie de mitos y barreras que limitan su implementación, incluso en grupos de alto riesgo como aquellos con enfermedades cardiovasculares. (33, 220, 221) Entre los mitos más comunes se encuentra la creencia de que las vacunas son innecesarias en la adultez o que están exclusivamente destinadas a la población pediátrica. Asimismo, algunos pacientes temen posibles efectos adversos graves o cuestionan la eficacia de las vacunas, influenciados por información errónea o desinformación difundida a través de redes sociales. (221, 222) A estas creencias se suman barreras prácticas en ciertos contextos, como las dificultades para acceder a servicios de salud o los problemas económicos que limitan la posibilidad de costear estas intervenciones. (Figura 4)(33, 220, 221)

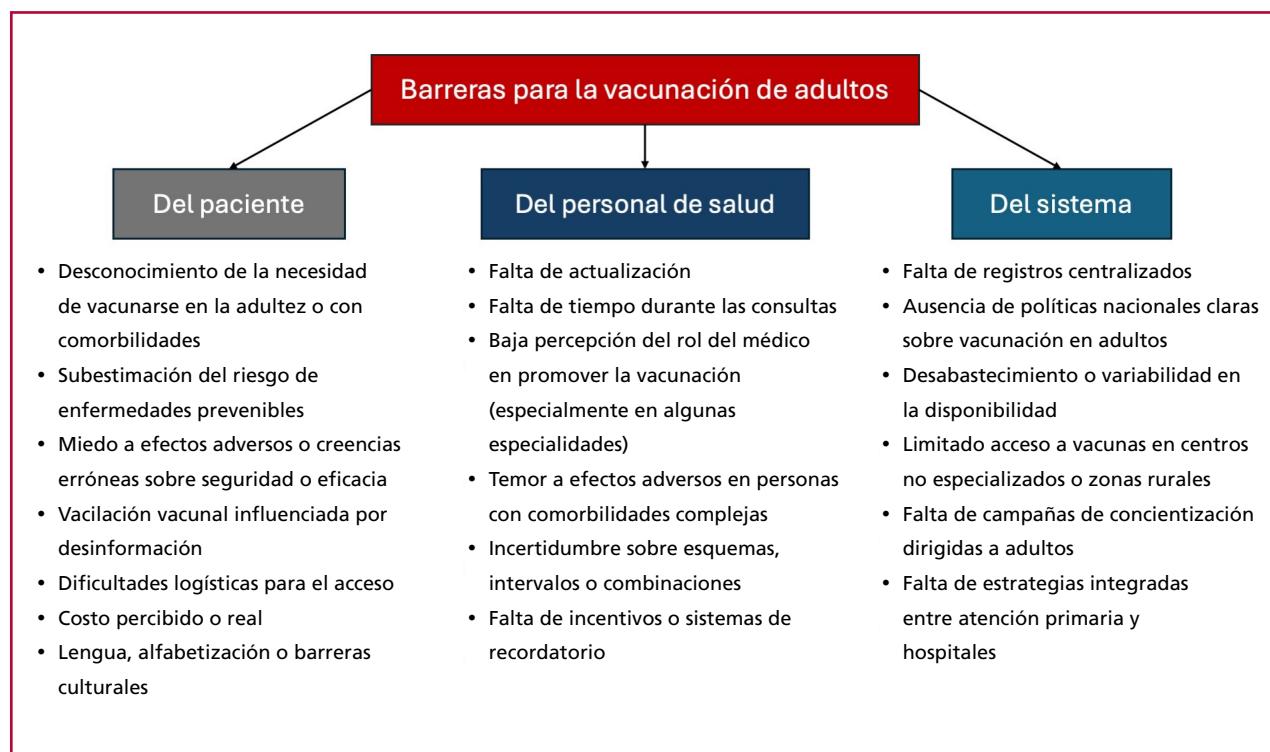


Figura 4. Esquema de las barreras más frecuentes en la vacunación de adultos.

Sin embargo, estudios han demostrado que la falta de recomendación por parte de los médicos tratantes representa un factor clave en las bajas tasas de vacunación en adultos, destacando la importancia del rol activo de los profesionales de la salud en este ámbito. (**Tabla 9**) (1, 28, 220)

Tabla 9. Actitud de las personas frente a la recomendación de vacunación, y argumentos para explicar la falta de empleo de esta intervención [adaptado de la referencia 1].

Se vacunaría 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%

*según las vacunas analizadas.

Es fundamental que todos los profesionales de la salud asuman un rol proactivo para mejorar las tasas de vacunación en la población. La mera prescripción de una vacuna, sin un diálogo empático con la persona, genera en los médicos una falsa sensación de “deber cumplido” y perpetúa las bajas coberturas. (28, 33, 220) En Argentina, las vacunas contra influenza, neumococo y COVID-19 son gratuitas para personas con cardiopatías; sin embargo, diversas series han demostrado que menos de la mitad de esta población ha recibido dichas vacunas. (31, 32, 223) Hablar de vacunación con las personas adultas requiere sensibilidad, empatía y mensajes claros. Para facilitar este diálogo, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) desarrolló el enfoque SHARE, un acrónimo que resume cinco pasos prácticos para construir confianza, disipar dudas y aumentar la aceptación de la vacunación. (**Tabla 10 & Anexo**)

Tabla 10. Enfoque propuesto para un diálogo empático con las personas adultas respecto a los beneficios de la vacunación.

S Compartir (Share)	Compartí las razones por las cuales la vacunación es adecuada para esa persona, teniendo en cuenta su edad, estado de salud, estilo de vida, ocupación o factores de riesgo. Adaptá la recomendación a su situación particular para que se sienta relevante y personal.
H Hacer énfasis (Highlight)	Resaltá experiencias positivas con la vacunación, ya sea propias o de tu práctica médica, para reforzar los beneficios y fortalecer la confianza en las vacunas.
A Abordar (Address)	Abordá todas las preguntas y dudas que la persona tenga sobre la vacunación, utilizando un lenguaje claro, sencillo y accesible. Reconocé sus inquietudes y explicá que, aunque en algunos casos puede existir la posibilidad de presentar efectos adversos, las vacunas reducen significativamente la gravedad de las enfermedades.
R Recordar (Remind)	Recordá que vacunarse no solo protege a quien recibe la vacuna, sino también a su familia, a sus seres queridos y a la comunidad, especialmente a quienes son más vulnerables.
E Explicar (Explain)	Explicá los posibles costos de no vacunarse, como las complicaciones de salud, el tiempo perdido en trabajo o actividades familiares, el impacto económico y el riesgo de transmitir enfermedades a personas más frágiles.

La prevención de eventos cardiovasculares es un pilar fundamental de la cardiología moderna; al mismo tiempo, existe evidencia contundente de que las vacunas constituyen un eslabón clave para reducir el riesgo cardiovascular. (224) Debido a este efecto, se ha postulado que representan una estrategia crucial para reducir el riesgo cardiovascular residual. (1) Al mismo tiempo, son estrategias altamente costo-efectivas, tanto a nivel individual como poblacional. Debido a ello, el desafío consiste en implementar estrategias que logren tasas elevadas y sostenidas de vacunación, transformando a los profesionales de la salud en facilitadores, en lugar de barreras, de las inmunizaciones. (220) Entre las herramientas disponibles se incluyen las listas de verificación

(“checklists”), los recordatorios electrónicos en historias clínicas, la mensajería a pacientes y la educación comunitaria sobre la importancia de las vacunas en la prevención cardiovascular. (1, 28, 225-229) En este sentido, los recordatorios digitales que destacan los beneficios cardiovasculares de la vacunación han demostrado ser ligeramente más efectivos que la atención habitual para aumentar la cobertura vacunal en poblaciones vulnerables. (225, 227)

En el año 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) enunció las 10 amenazas prioritarias para lograr una salud global, y dentro de las mismas incluyó la vacilación ante las vacunas (“vaccine hesitancy” en inglés) y el desarrollo de gérmenes multirresistentes. (230) Si bien excede los objetivos del presente documento, merece señalarse que la vacunación juega un rol preponderante en la prevención del desarrollo de gérmenes resistentes. (231, 232)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la vacilación vacunal como el retraso en la aceptación o el rechazo de vacunas a pesar de su disponibilidad, constituyendo un fenómeno multifactorial y dinámico. (230) Este comportamiento está influido por diversos determinantes, entre ellos la desinformación, una falsa sensación de seguridad o percepción equívoca de que la vacunación no es necesaria, la desconfianza en el sistema de salud, barreras de acceso y el papel de líderes comunitarios. (230, 233, 234) Las causas varían según el contexto, el momento, la vacuna específica y las características de la población involucrada, incluyendo desde mitos culturales hasta obstáculos logísticos o geográficos. (220, 235-238) En consecuencia, no existe una solución única; las estrategias deben ser contextualizadas, sensibles a las particularidades locales y fundamentadas en un análisis riguroso de los factores subyacentes(238-241). En este escenario, la comunicación clara, empática y basada en evidencia resulta un pilar fundamental para disipar temores, contrarrestar creencias erróneas y fortalecer la confianza en la vacunación. (230, 233, 234, 240, 242-244)

Frente a estos desafíos, se ha propuesto que la inteligencia artificial generativa, particularmente los modelos de lenguaje a gran escala, podría representar una herramienta innovadora para abordar la vacilación vacuna. (245) Estos sistemas permiten identificar emociones en su interlocutor, detectar desinformación en tiempo real y generar respuestas personalizadas que promuevan la confianza en las vacunas. Su capacidad para adaptar el contenido según el perfil del público y replicar un tono empático los posiciona como aliados estratégicos en campañas de salud pública. (244-248) De hecho, varios estudios han sugerido que las respuestas generadas por chatbots podrían ser comparables, e incluso ligeramente superiores, a las brindadas por profesionales de la salud en términos de empatía y claridad al responder preguntas sobre vacunación. (246-248) No obstante, su implementación debe ser ética, transparente y regulada, ya que también existe el riesgo de amplificar la desinformación si no se emplean con criterio. Además, desde una perspectiva de salud pública, resulta especialmente relevante garantizar la equidad lingüística, considerando que la mayoría de los usuarios interactuarán con estos modelos en su forma más accesible, sin conocimientos técnicos ni habilidades específicas para la redacción de comandos. Por ello, garantizar que las respuestas predeterminadas sean precisas, comprensibles y culturalmente equitativas resulta fundamental para promover decisiones informadas en salud en diversas comunidades. (246-248)

Una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó 50 estudios sobre intervenciones destinadas a mejorar la aceptación y la cobertura vacunal concluyó que las intervenciones multicomponentes fueron las más efectivas, junto a las acciones a nivel organizacionales orientadas a facilitar el acceso. (241) La **Tabla 11** resume las estrategias con mayor impacto demostrable para mejorar las coberturas de vacunación en adultos.

Tabla 11. Estrategias propuestas en distintos niveles para optimizar la cobertura de vacunación en adultos.

Intervenciones dirigidas a los individuos (pacientes)
<ul style="list-style-type: none"> • Recordatorios personalizados mediante mensajes, correo electrónico o llamadas telefónicas para estimular la vacunación. • Desarrollo de material educativo con lenguaje claro y sencillo (folletos, videos o infografías) resaltando beneficios y seguridad de las vacunas. • Campañas de sensibilización comunitaria, especialmente dirigidas a adultos mayores y grupos vulnerables. • Involucrar líderes sociales o religiosos con influencia en la comunidad para promover la vacunación entre sus miembros. • Abordaje de la vacilación vacunal mediante estrategias empáticas, narrativas reales y mensajes personalizados que generen confianza. • Aprovechar cada contacto con el sistema de salud para coadministrar vacunas cuando corresponda, sin condicionar la aplicación a la presentación de la libreta o a estudios serológicos. • Incentivos económicos o beneficios concretos para individuos o núcleos familiares con alta adherencia a la vacunación (como descuentos en planes de salud, medicamentos u otros servicios). • Premios simbólicos a individuos o familias con alta adherencia al calendario de vacunación, como certificados de reconocimiento, menciones públicas o distintivos comunitarios.

Intervenciones dirigidas a los individuos (pacientes) (continuación)

- Uso ético de herramientas de inteligencia artificial generativa (como chatbots) para brindar respuestas empáticas, adaptadas al perfil del usuario, y basadas en información actualizada.

Intervenciones dirigidas al personal de salud

- Capacitación continua, tanto en aspectos técnicos como en habilidades de comunicación, con información adaptada según la especialidad y rol de cada profesional.
- Sistemas de alerta clínica o recordatorios automáticos en la historia clínica electrónica.
- Registro sistemático del estado de vacunación de cada paciente.
- Incremento del tiempo de consulta, para fomentar el abordaje de esta temática.
- Incentivos económicos (honorarios diferenciados o reducción de cargas impositivas) u otros beneficios concretos (puntajes para recertificación, distinciones públicas, acceso preferencial a recursos del sistema) por la prescripción de vacunas incluidas en el calendario nacional de vacunación, o considerados medicamentos esenciales.
- Premios simbólicos o reconocimientos institucionales a profesionales o equipos de salud con altas tasas de vacunación en su población asignada (ej. diplomas, distinciones internas, menciones en reuniones científicas).
- Auditoría periódica con retroalimentación constructiva ("feedback") a los equipos sobre sus tasas de vacunación, y los objetivos buscados.

Intervenciones sobre el sistema de salud

- Integración sistemática de la vacunación en las consultas rutinarias, a través de protocolos estandarizados o checklists para cada especialidad.
- Registros nacionales electrónicos unificados y de fácil acceso, que permitan el seguimiento individualizado y la recuperación de esquemas de vacunación incompletos.
- Vacunación en lugares alternativos al sistema de salud tradicional, como centros comerciales, plazas, clubes, centros religiosos u otras áreas concurridas, y con horarios extendidos.
- Simplificar el acceso a determinadas vacunas, permitiendo la aplicación sin necesidad de prescripción médica ni presentación de libreta de vacunación, cuando sea seguro hacerlo.
- Incentivos institucionales, económicos o simbólicos, para servicios o centros que logren niveles elevados de cobertura vacunal.

Conclusión

Las infecciones de cualquier órgano se encuentran estrechamente vinculadas con un aumento de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como con incremento de la mortalidad. En el caso de las infecciones respiratorias, al asociarse con hipoxemia, se agrava aún más el riesgo de eventos adversos cardiovasculares. Por otra parte, la vacunación ha demostrado ser una herramienta segura, eficaz y costo-efectiva para reducir estos desenlaces adversos. No obstante, las tasas de inmunización en adultos continúan siendo alarmantemente bajas, incluso en individuos con alto riesgo cardiovascular, o en aquellos que acceden a estas intervenciones sin costo.

Por todo lo expuesto, resulta imprescindible adoptar a las inmunizaciones como una estrategia indispensable para reducir el riesgo cardiovascular residual. Involucrarse activamente, fomentar el diálogo empático y una escucha activa con los pacientes, y explicar los beneficios cardiovasculares de la vacunación más allá de la esfera infectocontagiosa resulta crucial para mejorar las tasas de inmunizaciones en adultos, y lograr una prevención cardiovascular global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia-Zamora S, Pulido L. Vaccines in cardiology, an underutilized strategy to reduce the residual cardiovascular risk. *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc* 2024;5:29-39. <https://doi.org/10.47487/apccv.v5i1.349>
2. Garcia-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;80:541-53.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
4. Dugani S, Gaziano TA. 25 by 25: Achieving Global Reduction in Cardiovascular Mortality. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:10. <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0679-4>
5. Everett BM. Residual Inflammatory Risk: A Common and Important Risk Factor for Recurrent Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2410-2. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.056>
6. Collins SD. Excess Mortality from Causes Other than Influenza and Pneumonia during Influenza Epidemics. *Public Health Reports (1896-1970)* 1932;47:2159-79. <https://doi.org/10.2307/4580606>
7. Mattila KJ. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 1989;225:293-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1989.tb00084.x>
8. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041747>
9. 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)
10. 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;203:1710-8. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir171>
11. 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;51:1701794. <https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>
12. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol* 1984;53:481-2. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90016-X](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90016-X)
13. Corrales-Medina VF, Serpa J, Rueda AM, Giordano TP, Bozkurt B, Madjid M, et al. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:154-9. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181a692f0>
14. 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;125:773-81. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766>
15. 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;44:1062-74. <https://doi.org/10.1111/pace.14247>
16. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-81. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6776.779>
17. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J* 2008;29:96-103. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm516>
18. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, Rahman B, Newall AT, Macintyre CR. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart* 2015;101:1738-47. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307691>
19. Sipila PN, Lindbohm JV, Batty GD, Heikkila N, Vahtera J, Suominen S, et al. Severe Infection and Risk of Cardiovascular Disease: A Multicohort Study. *Circulation* 2023;147:1582-93. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061183>
20. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003;107:762-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000048190.68071.2B>
21. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96:4095-103. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.11.4095>
22. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010;10:83-92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70331-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70331-7)
23. Ito T, Akamatsu K, Fujita SI, Kanazaki Y, Ukimura A, Hoshiga M. Transient depression of myocardial function after influenza virus infection: A study of echocardiographic tissue imaging. *PLoS One* 2019;14:e0221628. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221628>
24. Panhwar MS, Kalra A, Gupta T, Kolte D, Khera S, Bhatt DL, et al. Effect of Influenza on Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2019;7:112-7. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.10.011>
25. Kujawski SA, Whitaker M, Ritchey MD, Reingold AL, Chai SJ, Anderson EJ, et al. Rates of respiratory syncytial virus (RSV)-associated hospitalization among adults with congestive heart failure-United States, 2015-2017. *PLoS One* 2022;17:e0264890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264890>
26. Modin D, Claggett B, Johansen ND, Solomon SD, Trebbien R, Grove Krause T, et al. Excess Mortality and Hospitalizations Associated With Seasonal Influenza in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:2460-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.048>
27. Sethi NJ, Safi S, Korang SK, Hrobjartsson A, Skoog M, Gluud C, et al. Antibiotics for secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2:CD003610. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003610.pub4>
28. Garcia-Zamora S, Sosa Liprandi A, Sosa Liprandi MI. Inmunizaciones en adultos, ¿una asignatura pendiente en Cardiología? *Revista CONAREC* 2024;39:210-8.
29. Luna CM, Pulido L, Rizzo O, Gauna ML, Chirino A, Videla AJ. [Updated recommendations for vaccination in adults with respiratory diseases. Argentine Association of Respiratory Medicine, 2023]. *Medicina (B Aires)* 2024;84:108-24.
30. 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;16:55. <https://doi.org/10.5334/gh.1069>
31. 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;41:1541-4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.01.056>
32. Sosa Liprandi Á, Zaidel EJ, Lopez Santi R, Araujo JJ, Baños 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;9:123. <https://doi.org/10.3390/vaccines9020123>
33. Garcia-Zamora S, Koh AS, Stoica S, Sepehrvand N, Ranjani H, Ishaku S, et al. Rationale and Design of a Multi-National Study of Phy-

- sicians' Opinions, Attitudes, and Practices Regarding Influenza Vaccination in Patients with Cardiovascular Diseases: A Mixed Methods Designs. The FLUence Project. *Glob Heart* 2024;19:78. <https://doi.org/10.5334/gh.1358>
- 34.** 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;4:152-8. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.012>
- 35.** Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, Ito H, Yamamoto K, Sakata Y, et al. Influenza Vaccination and Cardiovascular Events in Japanese Patients With Heart Failure - Findings From the PARALLEL-HF Trial. *Circ Rep* 2024;6:366-71. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-24-0084>
- 36.** Andrew MK, MacDonald S, Godin J, McElhaney JE, LeBlanc J, Hatchette TF, et al. Persistent Functional Decline Following Hospitalization with Influenza or Acute Respiratory Illness. *J Am Geriatr Soc* 2021;69:696-703. <https://doi.org/10.1111/jgs.16950>
- 37.** Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation* 2002;105:2143-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000016182.85461.F4>
- 38.** 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>
- 39.** Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1498-502. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.004>
- 40.** 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;310:1711-20. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.279206>
- 41.** Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, Vardeny O, Lee DS, Solomon SD, et al. Association of Influenza Vaccination With Cardiovascular Risk: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e228873. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.8873>
- 42.** Barbetta L, Correia ETO, Gismondi R, Mesquita ET. Influenza Vaccination as Prevention Therapy for Stable Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Med* 2023;136:466-75. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.02.004>
- 43.** Modin D, Lassen MCH, Claggett B, Johansen ND, Keshtkar-Jahromi M, Skaarup KG, et al. Influenza vaccination and cardiovascular events in patients with ischaemic heart disease and heart failure: A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2023;25:1685-92. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2945>
- 44.** Jaiswal V, Ang SP, Yaqoob S, Ishak A, Chia JE, Nasir YM, et al. Cardioprotective effects of influenza vaccination among patients with established cardiovascular disease or at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1881-92. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac152>
- 45.** Zahhar JA, Salamatullah HK, Almutairi MB, Faidah DE, Afif LM, Banjar TA, et al. Influenza vaccine effect on risk of stroke occurrence: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2023;14:1324677. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1324677>
- 46.** Gupta R, Quy R, Lin M, Mahajan P, Malik A, Sood A, et al. Role of Influenza Vaccination in Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev* 2024;32:423-8. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000533>
- 47.** 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;144:1476-84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042>
- 48.** 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:e019636. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019636>
- 49.** 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>
- 50.** 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)
- 51.** Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
- 52.** Frobert O, Pedersen IB, Hjelholt AJ, Erikstrup C, Cajander S. The flu shot and cardiovascular Protection: Rethinking inflammation in ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 2025;120405. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120405>
- 53.** Hjelholt AJ, Bergh C, Bhatt DL, Frobert O, Kjolby MF. Pleiotropic Effects of Influenza Vaccination. *Vaccines (Basel)* 2023;11:1419. <https://doi.org/10.3390/vaccines11091419>
- 54.** Modin D, Jorgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Kober L, Claggett B, et al. Influenza Vaccine in Heart Failure. *Circulation* 2019;139:575-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788>
- 55.** Modin D, Claggett B, Kober L, Schou M, Jensen JUS, Solomon SD, et al. Influenza Vaccination Is Associated With Reduced Cardiovascular Mortality in Adults With Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care* 2020;43:2226-33. <https://doi.org/10.2337/dc20-0229>
- 56.** Liu M, Lin W, Song T, Zhao H, Ma J, Zhao Y, et al. Influenza vaccination is associated with a decreased risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:970533. <https://doi.org/10.3389/fcm.2022.970533>
- 57.** Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:93-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05190-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05190-9)
- 58.** Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinand 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;71:1-28. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7101a1>
- 59.** Davidson JA, Banerjee A, Smeeth L, McDonald HI, Grint D, Herrett E, et al. Risk of acute respiratory infection and acute cardiovascular events following acute respiratory infection among adults with increased cardiovascular risk in England between 2008 and 2018: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Digit Health* 2021;3:e773-e83. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00203-X](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00203-X)
- 60.** Modin D, Claggett B, Jorgensen ME, Kober L, Benfield T, Schou M, et al. Flu Vaccine and Mortality in Hypertension: A Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e021715. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021715>
- 61.** Malacara-Villasenor A, Ilaraza-Lomeli H, Tapia-Conyer R, Sarti E. Influenza and morbidity and mortality risk in patients in Mexico with systemic arterial hypertension alone or with comorbidities: a retrospective, observational, cross-sectional study from 2014 to 2020. *BMJ Open* 2021;11:e057225. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057225>
- 62.** Rosende A, Romero C, DiPette DJ, Brettler J, Van der Stuyft P, Satheesh G, et al. Candidate Interventions for Integrating Hypertension and Cardiovascular-Kidney-Metabolic Care in Primary Health Settings: HEARTS 2.0 Phase 1. *Glob Heart* 2025;20:45. <https://doi.org/10.5334/gh.1428>
- 63.** Adler AJ, Eames KT, Funk S, Edmunds WJ. Incidence and risk factors for influenza-like-illness in the UK: online surveillance using Flu-survey. *BMC Infect Dis* 2014;14:232. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-232>
- 64.** Godoy P, Castilla J, Soldevila N, Mayoral JM, Toledo D, Martin V, et al. Smoking may increase the risk of influenza hospitalization and

- reduce influenza vaccine effectiveness in the elderly. *Eur J Public Health* 2018;28:150-5. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx130>
- 65.** Almirall J, Serra-Prat M, Bolíbar I, Palomera E, Roig J, Hospital I, et al. Passive smoking at home is a risk factor for community-acquired pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *BMJ Open* 2014;4:e005133. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005133>
- 66.** Choi WS, Nowalk MP, Moehling Geffel K, Susick M, Saul S, Lin CJ, et al. Smoking and serological response to influenza vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2024;20:2404752. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2404752>
- 67.** 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. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-153>
- 68.** Goyani P, Christodoulou R, Vassiliou E. Immunosenescence: Aging and Immune System Decline. *Vaccines (Basel)* 2024;12:1314. <https://doi.org/10.3390/vaccines12121314>
- 69.** Chen L, Shao C, Li J, Zhu F. Impact of Immunosenescence on Vaccine Immune Responses and Countermeasures. *Vaccines (Basel)*. 2024;12:1289. <https://doi.org/10.3390/vaccines1211289>
- 70.** Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflamming in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev* 2021;71:101422. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101422>
- 71.** Ajoolabady A, Pratico D, Tang D, Zhou S, Franceschi C, Ren J. Immunosenescence and inflamming: Mechanisms and role in diseases. *Ageing Res Rev* 2024;101:102540. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102540>
- 72.** Fulop T, Larbi A, Pawelec G, Khalil A, Cohen AA, Hirokawa K, et al. Immunology of Aging: the Birth of Inflamming. *Clin Rev Allergy Immunol* 2023;64:109-22. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08899-6>
- 73.** Wiggins KB, Smith MA, Schultz-Cherry S. The Nature of Immune Responses to Influenza Vaccination in High-Risk Populations. *Viruses*. 2021;13:1109. <https://doi.org/10.3390/v13061109>
- 74.** Ng TWY, Cowling BJ, Gao HZ, Thompson MG. Comparative Immunogenicity of Enhanced Seasonal Influenza Vaccines in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis* 2019;219:1525-35. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy720>
- 75.** O Murchu E, Comber L, Jordan K, Hawkshaw S, Marshall L, O'Neill M, et al. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of MF59® adjuvanted seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥ 18 years of age. *Rev Med Virol* 2023;33:e2329. <https://doi.org/10.1002/rmv.2329>
- 76.** Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine* 2007;25:7313-21. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.08.039>
- 77.** Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Perez Hoyos S, Belenguer Varea A, Gonzalez Vidal D. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine* 2004;23:283-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.07.017>
- 78.** Pebody R, Whitaker H, Zhao H, Andrews N, Ellis J, Donati M, et al. Protection provided by influenza vaccine against influenza-related hospitalisation in $>=65$ year olds: Early experience of introduction of a newly licensed adjuvanted vaccine in England in 2018/19. *Vaccine* 2020;38:173-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.032>
- 79.** Lapi F, Domnich A, Marconi E, Rossi A, Cricelli C. Adjuvanted versus non-adjuvanted standard-dose influenza vaccines in preventing all-cause hospitalizations in the elderly: a cohort study with nested case-control analyses over 18 influenza seasons. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:1647-53. <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.211536>
- 80.** Imran M, Mills C, McDermott KW, Dean A, Bogdanov A, McGovern I, et al. Relative effectiveness of adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines in older adults with risk factors for influenza complications during the 2019-2020 U.S. influenza season. *Vaccine* 2024;42:126316. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126316>
- 81.** 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:e4229-e36. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1916>
- 82.** Poder A, Oberije J, Meyer J, Heymer P, Molrine D, Versage E, et al. Immunogenicity and Safety of MF59-Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine Compared with a Nonadjuvanted, Quadrivalent Influenza Vaccine in Adults 50-64 Years of Age. *Vaccines (Basel)* 2023;11:1528. <https://doi.org/10.3390/vaccines11101528>
- 83.** Diaz-Granados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014;371:635-45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315727>
- 84.** Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X* 2023;14:100327. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.100327>
- 85.** Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Loiacono MM, et al. A Pragmatic Randomized Feasibility Trial of Influenza Vaccines. *NEJM Evid* 2023;2:EVIDoa2200206. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200206>
- 86.** Palmu AA, Pepin S, Syrjanen RK, Mari K, Mallett Moore T, Jokinen J, et al. High-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine for Prevention of Cardiovascular and Respiratory Hospitalizations in Older Adults. *Influenza Other Respir Viruses* 2024;18:e13270. <https://doi.org/10.1111/irv.13270>
- 87.** Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:738-46. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30235-7)
- 88.** Skaarup KG, Lassen MCH, Modin D, Johansen ND, Loiacono MM, Harris RC, et al. The relative vaccine effectiveness of high-dose vs standard-dose influenza vaccines in preventing hospitalization and mortality: A meta-analysis of evidence from randomized trials. *J Infect* 2024;89:106187. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106187>
- 89.** Bricout H, Levant MC, Assi N, Crepey P, Descamps A, Mari K, et al. The relative effectiveness of a high-dose quadrivalent influenza vaccine versus standard-dose quadrivalent influenza vaccines in older adults in France: a retrospective cohort study during the 2021-2022 influenza season. *Clin Microbiol Infect* 2024;30:1592-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.08.012>
- 90.** Christensen J, Johansen ND, Modin D, Janstrup KH, Nealon J, Samson S, et al. Relative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis of the DANFLU-1 Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2025;18:e011496. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.124.011496>
- 91.** Gartner BC, Weinke T, Wahle K, Kwtetkat A, Beier D, Schmidt KJ, et al. Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective - A systematic review of recently published literature on real-world data. *Vaccine* 2022;40:2999-3008. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.019>
- 92.** Domnich A, de Waure C. Comparative effectiveness of adjuvanted versus high-dose seasonal influenza vaccines for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2022;122:855-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.048>
- 93.** Ferdinand JM, Blanton LH, Alyanak E, Chung JR, Trujillo L, Taliano J, et al. Protection against influenza hospitalizations from enhanced influenza vaccines among older adults: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2024;72:3875-89. <https://doi.org/10.1111/jgs.19176>
- 94.** Pelton SI, Divino V, Postma MJ, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, et al. A retrospective cohort study assessing relative effectiveness

- of adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccines among older adults in the United States during the 2018-19 influenza season. *Vaccine* 2021;39:2396-407. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.054>
- 95.** Imran M, Mills CW, McDermott KW, Dean A, Bogdanov A, McGovern I, et al. Relative Effectiveness of the MF59-Adjuvanted Influenza Vaccine Versus High-Dose Influenza Vaccine in Older Adults With Influenza Risk Factors During the 2019-2020 US Influenza Season. *Open Forum Infect Dis* 2024;11:ofae459. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae459>
- 96.** Imran M, Puig-Barberá J, Ortiz JR, Lopez-Gonzalez L, Dean A, Bonafede M, et al. Relative Effectiveness of the MF59(R)-Adjuvanted Influenza Vaccine Versus High-Dose and Non-Adjuvanted Influenza Vaccines in Preventing Cardiorespiratory Hospitalizations During the 2019-2020 US Influenza Season. *Influenza Other Respir Viruses* 2024;18:e13288. <https://doi.org/10.1111/irv.13288>
- 97.** Pillsbury AJ, Fathima P, Quinn HE, Cashman P, Blyth CC, Leeb A, et al. Comparative Postmarket Safety Profile of Adjuvanted and High-Dose Influenza Vaccines in Individuals 65 Years or Older. *JAMA Netw Open* 2020;3:e204079. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4079>
- 98.** Stein AN, Mills CW, McGovern I, McDermott KW, Dean A, Bogdanov AN, et al. Relative Vaccine Effectiveness of Cell- vs Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccine Against Test-Confirmed Influenza Over 3 Seasons Between 2017 and 2020 in the United States. *Open Forum Infect Dis* 2024;11:ofae175. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae175>
- 99.** Audsley JM, Tannock GA. The role of cell culture vaccines in the control of the next influenza pandemic. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:709-17. <https://doi.org/10.1517/14712598.4.5.709>
- 100.** Gregersen JP, Schmitt HJ, Trusheim H, Broker M. Safety of MDCK cell culture-based influenza vaccines. *Future Microbiol* 2011;6:143-52. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.161>
- 101.** Babazadeh A, Mohseni Afshar Z, Javanian M, Mohammadnia-Afrouzi M, Karkhah A, Masrour-Roudsari J, et al. Influenza Vaccination and Guillain-Barre Syndrome: Reality or Fear. *J Transl Int Med* 2019;7:137-42. <https://doi.org/10.2478/jtim-2019-0028>
- 102.** Greene SK, Rett MD, Vellozzi C, Li L, Kullendorff M, Marcy SM, et al. Guillain-Barre Syndrome, Influenza Vaccination, and Antecedent Respiratory and Gastrointestinal Infections: A Case-Centered Analysis in the Vaccine Safety Datalink, 2009-2011. *PLoS One* 2013;8:e67185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067185>
- 103.** Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, Hawken S, Wilson K, Rosella LC, et al. Risk of Guillain-Barre syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis* 2013;13:769-76. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70104-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70104-X)
- 104.** Petráš M, Lesná IK, Dá ová J, elko AM. Is an Increased Risk of Developing Guillain-Barré Syndrome Associated with Seasonal Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 2020;8:150. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020150>
- 105.** 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:e60273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060273>
- 106.** Jimenez 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;51:350-4. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.12.003>
- 107.** Essink B, Sabharwal C, Cannon K, French 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 >/=18 Years. *Clin Infect Dis* 2022;75:390-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab990>
- 108.** Micoli F, Romano MR, Carboni F, Adamo R, Berti F. Strengths and weaknesses of pneumococcal conjugate vaccines. *Glycoconj J* 2023;40:135-48. <https://doi.org/10.1007/s10719-023-10100-3>
- 109.** Rodríguez Granillo AM, Caroli C, Salvatori C, Waisten K, Pérez Valega L, Lobianco D, et al. Prevención secundaria luego de un síndrome coronario. Documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2025;93:1-37.
- 110.** Platt HL, Bruno C, Buntinx E, Pelayo E, García-Huidobro D, Barranco-Santana EA, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, V116 (STRIDE-3): a randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2024;24:1141-50. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00344-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00344-X)
- 111.** Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, Farrar JL, Morgan RL, Campos-Outcalt D, et al. Use of 21-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73:793-8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7336a3>
- 112.** Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, Xing W, Accorsi E, Moro P, et al. Expanded Recommendations for Use of Pneumococcal Conjugate Vaccines Among Adults Aged >/=50 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2025;74:1-8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7401a1>
- 113.** Ramos B, Vadlamudi NK, Han C, Sadarangani M. Future immunisation strategies to prevent *Streptococcus pneumoniae* infections in children and adults. *Lancet Infect Dis* 2025;25:e330-e44. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00740-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00740-0)
- 114.** Schellenberg JJ, Adam HJ, Baxter MR, Karlawsky JA, Golden AR, Martin I, et al. Comparing serotype coverage of pneumococcal vaccines with PCV21 (V116), a new 21-valent conjugate pneumococcal vaccine, and the epidemiology of its eight unique *Streptococcus pneumoniae* serotypes (15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 and 35B) causing invasive pneumococcal disease in adult patients in Canada: SAVE study, 2018-21. *J Antimicrob Chemother* 2025;80:1377-85. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf085>
- 115.** Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, Cameron DW, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001048. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001048>
- 116.** Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;313:264-74. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18229>
- 117.** Meregildo-Rodriguez ED, Asmat-Rubio MG, Rojas-Benites MJ, Vasquez-Tirado GA. Acute Coronary Syndrome, Stroke, and Mortality after Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2023;12:2577. <https://doi.org/10.3390/jcm12072577>
- 118.** Ahmed MB, Patel K, Fonarow GC, Morgan CJ, Butler J, Bittner V, et al. Higher risk for incident heart failure and cardiovascular mortality among community-dwelling octogenarians without pneumococcal vaccination. *ESC Heart Fail* 2016;3:11-7. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12056>
- 119.** Platz E, Jhund PS, Claggett BL, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality. *Eur J Heart Fail* 2018;20:295-303. <https://doi.org/10.1002/ejhf.901>
- 120.** 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;7:97-106. <https://doi.org/10.1093/ehjqccj/qcaa030>
- 121.** Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Aznaouridis KA, Pietri PG, Stefanadis CI. Association between pneumococcal vaccination and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1185-99. <https://doi.org/10.1177/2047487314549512>
- 122.** Marra F, Zhang A, Gillman E, Bessai K, Parhar K, Vadlamudi NK. The protective effect of pneumococcal vaccination on cardiovascular

- disease in adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;99:204-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.038>
- 123.** Ivey KS, Edwards KM, Talbot HK. Respiratory Syncytial Virus and Associations With Cardiovascular Disease in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1574-83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.013>
- 124.** Cilloniz C, Videla AJ, Pulido L, Uy-King MJ. Viral community-acquired pneumonia: what's new since COVID-19 emerged? *Expert Rev Respir Med* 2025;19:347-62. <https://doi.org/10.1080/17476348.2025.2479611>
- 125.** Ciapponi A, Palermo MC, Sandoval MM, Baumeyer E, Ruvinsky S, Ulloa-Gutierrez R, et al. Respiratory syncytial virus disease burden in children and adults from Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health* 2024;12:1377968. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1377968>
- 126.** Hanage WP, Schaffner W. Burden of Acute Respiratory Infections Caused by Influenza Virus, Respiratory Syncytial Virus, and SARS-CoV-2 with Consideration of Older Adults: A Narrative Review. *Infect Dis Ther* 2025;14(Suppl 1):5-37. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-01080-4>
- 127.** Havers FP, Whitaker M, Melgar M, Chatwani B, Chai SJ, Alden NB, et al. Characteristics and Outcomes Among Adults Aged >/=60 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed Respiratory Syncytial Virus - RSV-NET, 12 States, July 2022-June 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1075-82. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7240a1>
- 128.** Surie D, Yuengling KA, DeCuir J, Zhu Y, Louring AS, Gaglani M, et al. Severity of Respiratory Syncytial Virus vs COVID-19 and Influenza Among Hospitalized US Adults. *JAMA Netw Open* 2024;7:e244954.
- 129.** Falsey AR, Walsh EE, House S, Vandenbroucke Y, Ren X, Keim S, et al. Risk Factors and Medical Resource Utilization of Respiratory Syncytial Virus, Human Metapneumovirus, and Influenza-Related Hospitalizations in Adults-A Global Study During the 2017-2019 Epidemic Seasons (Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection [HARTI] Study). *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab491. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab491>
- 130.** Woodruff RC, Melgar M, Pham H, Sperling LS, Loustalot F, Kirley PD, et al. Acute Cardiac Events in Hospitalized Older Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection. *JAMA Intern Med* 2024;184:602-11. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.0212>
- 131.** Lassen MCH, Modin D, Johansen ND, Sivapalan P, Hviid A, Krause TG, et al. Respiratory Syncytial Virus and Incidence of Cardiovascular Events: A Nationwide Self-Controlled Case Series Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2025;85:1504-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.02.031>
- 132.** Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:793-801. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7229a4>
- 133.** Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;388:595-608. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209604>
- 134.** Walsh EE, Perez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;388:1465-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213836>
- 135.** 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;78:202-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad471>
- 136.** Biegus J, Szenborn L, Zymlinski R, Zakliczynski M, Reczuch K, Guzik M, et al. The early safety profile of simultaneous vaccination against influenza and Respiratory Syncytial Virus (RSV) in patients with high-risk heart failure. *Vaccine* 2024;42:2937-40. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.03.060>
- 137.** Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, et al. Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons. *Clin Infect Dis* 2024;78:1732-44. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae010>
- 138.** Schwarz TF, Hwang SJ, Ylisastigui P, Liu CS, Takazawa K, Yono M, et al. Immunogenicity and Safety Following 1 Dose of AS01E-Adjuvanted Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults: A Phase 3 Trial. *J Infect Dis* 2024;230:e102-e10. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad546>
- 139.** Walsh EE, Eiras D, Woodside J, Jiang Q, Patton M, Pérez Marc G, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of the bivalent respiratory syncytial virus (RSV) prefusion F vaccine in older adults over 2 RSV seasons. *Clinical Infectious Diseases*. 2025:ciaf061. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf061>
- 140.** Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, et al; AReSVi-006 study group. Efficacy, safety, and immunogenicity of the AS01E-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over three respiratory syncytial virus seasons (AReSVi-006): a multicentre, randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2025;13:517-29. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00048-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00048-7)
- 141.** Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991;163:693-8. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.4.693>
- 142.** Haber N. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *Med Mal Infect* 2018;48:377-82. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.01.008>
- 143.** Britton A, Roper LE, Kotton CN, Hutton DW, Fleming-Dutra KE, Godfrey M, et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Adults Aged >/=60 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73:696-702. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7332e1>
- 144.** CDC CDCaP. Evidence to Recommendations Framework (EtR): RSV Vaccination in Adults Aged 50-59 years 2025 [Available from: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2025-04-15-16/06-Melgar-Surie-adult-rsv-508.pdf>]
- 145.** Ferguson M, Schwarz TF, Nunez SA, Rodriguez-Garcia J, Mital M, Zala C, et al. Noninferior Immunogenicity and Consistent Safety of Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Adults 50-59 Years Compared to >/=60 Years of Age. *Clin Infect Dis* 2024;79:1074-84. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae364>
- 146.** Baker J, Aliabadi N, Munjal I, Jiang Q, Feng Y, Brock LG, et al. Equivalent immunogenicity across three RSVpreF vaccine lots in healthy adults 18-49 years of age: Results of a randomized phase 3 study. *Vaccine* 2024;42:3172-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.03.070>
- 147.** Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, et al; AReSVi-006 study group. Efficacy, safety, and immunogenicity of the AS01E-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over three respiratory syncytial virus seasons (AReSVi-006): a multicentre, randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2025;13:517-29. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00048-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00048-7)
- 148.** Prasad N, Walker TA, Waite B, Wood T, Trenholme AA, Baker MG, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Adults With Chronic Medical Conditions. *Clin Infect Dis* 2021;73:e158-e63. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa730>
- 149.** Osei-Yeboah R, Johannessen CK, Egeskov-Cavling AM, Chen J, Lehtonen T, Fornes AU, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization in Adults With Comorbidities in 2 European Countries: A Modeling Study. *J Infect Dis* 2024;229(Supplement_1):S70-S7. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad510>
- 150.** US Food and Drug Administration. FDA Requires Guillain-Barré Syndrome (GBS) Warning in the Prescribing Information for RSV Vaccines Abrysvo and Arexvy 2025 [Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-guillain-barre-syndrome-gbs-warning-prescribing-information-rsv-vaccines-abrysvo-and>
- 151.** McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barre syndrome worldwide. A systematic literature

- review. *Neuroepidemiology* 2009;32:150-63. <https://doi.org/10.1159/000184748>
- 152.** Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005;352:2266-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMp058091>
- 153.** Curran D, Callegaro A, Fahrbach K, Neupane B, Vroeling H, van Oorschot D, et al. Meta-Regression of Herpes Zoster Incidence Worldwide. *Infect Dis Ther* 2022;11:389-403. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00567-8>
- 154.** 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. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1170-y>
- 155.** Warren-Gash C. Herpes Zoster: Epidemiological Links With Stroke and Myocardial Infarction. *J Infect Dis* 2018;218(suppl_2):S102-S6. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy385>
- 156.** Marra F, Ruckenstein J, Richardson K. A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection. *BMC Infect Dis* 2017;17:198. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2278-z>
- 157.** 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:e0181565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181565>
- 158.** 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;45:1312-8. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14597>
- 159.** 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;52:1712-21. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032788>
- 160.** Parameswaran GI, Wattengel BA, Chua HC, Swiderek J, Fuchs T, Carter MT, et al. Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection With Zoster Vaccine. *Clin Infect Dis* 2023;76:e1335-e40. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac549>
- 161.** 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;22:1178-82. <https://doi.org/10.36849/JDD.7415>
- 162.** 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;372:2087-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501184>
- 163.** 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;375:1019-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603800>
- 164.** 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:ofac485. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.192>
- 165.** US Food and Drug Administration. FDA Requires a Warning about Guillain-Barré Syndrome (GBS) be Included in the Prescribing Information for Shingrix 2021 [Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-warning-about-guillain-barre-syndrome-gbs-be-included-prescribing-information-shingrix>].
- 166.** Goud R, Lufkin B, Duffy J, Whitaker B, Wong HL, Liao J, et al. Risk of Guillain-Barre Syndrome Following Recombinant Zoster Vaccine in Medicare Beneficiaries. *JAMA Intern Med* 2021;181:1623-30. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6227>
- 167.** Pulido L, Solis-Aramayo MA, Ibarrola M, Heres M, Falco J, Tomaszik G, et al. [Initial experience in the attention of patients with COVID-19 in a private third-level hospital in Buenos Aires City]. *Medicina (B Aires)* 2020;80:433-8.
- 168.** Garcia-Zamora S, Pulido L, Miranda-Arboleda AF, Garcia DE, Perez G, Priotti M, et al. Aggression, Micro-aggression, and Abuse Against Health Care Providers During the COVID-19 Pandemic. A Latin American Survey. *Curr Probl Cardiol* 2022;47:101296. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101296>
- 169.** Parodi JB, Burgos LM, Garcia-Zamora S, Liblik K, Pulido L, Gupta S, et al. Gender differences in workplace violence against physicians and nurses in Latin America: a survey from the Interamerican Society of Cardiology. *Public Health* 2023;225:127-32. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2023.09.030>
- 170.** Gupta S, Garcia-Zamora S, Juarez-Lloella J, Farina J, Fois M, Pulido L, et al. Violence and aggression against nurses during the COVID-19 pandemic in Latin America. From the emerging leaders program of the Interamerican Society of Cardiology (SIAC). *J Adv Nurs* 2024;80:1212-21. <https://doi.org/10.1111/jan.15900>
- 171.** Garcia-Zamora S, Iomini PA, Pulido L, Miranda-Arboleda AF, Lopez-Santi P, Burgos LM, et al. Comparison of violence and aggressions suffered by health personnel during the COVID-19 pandemic in Argentina and the rest of Latin America. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2023;40:179-88. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2023.402.12646>
- 172.** Matta MG, Gupta S, Alfonso JM, Carrero MC, Agahari I, Sabouret P, et al. Prevalence and patterns of gender disparity in workplace violence among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 2024;235:76-83. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2024.06.037>
- 173.** Herrera-Paz JJ, Bobadilla-Jacob P, Igolnikof DB, Garcia-Zamora S, Sandoval C, Cancer M, et al. Psychosocial Impact of the COVID-19 Pandemic on the Adult Population of Buenos Aires. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:454-9. <https://doi.org/10.7775/rac.v88.i5.18857>
- 174.** Garcia-Zamora S, Lopez-Santi R, Baranchuk A. COVID-19, another step toward primordial prevention? *Rev Fed Arg Cardiol* 2022;51:95-6.
- 175.** Garcia-Zamora S, Picco JM, Lepori AJ, Galelio MI, Saad AK, Ayon M, et al. Abnormal echocardiographic findings after COVID-19 infection: a multicenter registry. *Int J Cardiovasc Imaging* 2023;39:77-85. <https://doi.org/10.1007/s10554-022-02706-9>
- 176.** Garcia-Zamora S, Liblik K, Priotti M, Picco JM, Lepori AJ, Merlo PM, et al. Abnormal echocardiographic findings after COVID-19 infection: looking for an appropriate balance. *Int J Cardiovasc Imaging* 2023;39:113-4. <https://doi.org/10.1007/s10554-022-02759-w>
- 177.** Kazelian LR, Zapata G, Pereiro González SM, Maydana M, Lescano A, Lorenzatti A, et al. RACCOVID-19: Primer Registro Argentino de Complicaciones Cardiovasculares en pacientes con COVID-19. *Rev Fed Arg Cardiol* 2021;50:85-90. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v89.i4.20408>
- 178.** Akhtar Z, Trent M, Moa A, Tan TC, Frobert O, MacIntyre CR. The impact of COVID-19 and COVID vaccination on cardiovascular outcomes. *Eur Heart J Suppl* 2023;25(Suppl A):A42-A9. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac123>
- 179.** Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J* 2020;41:1821-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
- 180.** Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin* 2023;44:695-709. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>
- 181.** Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021;374:n1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
- 182.** Muller L, Di Benedetto S. Inflammaging, immunosenescence, and cardiovascular aging: insights into long COVID implications. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:1384996. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1384996>
- 183.** 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;81:928-30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.12.006>
- 184.** Chou OHI, Mui J, Chung CT, Radford D, Ranjithkumar S, Evbayekha E, et al. COVID-19 vaccination and carditis in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2022;111:1161-73. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02070-7>
- 185.** Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

- 186.** Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- 187.** Rearte A, Castelli JM, Rearte R, Fuentes N, Pennini V, Pesce M, et al. Effectiveness of rAd26-rAd5, ChAdOx1 nCoV-19, and BBIBP-CorV vaccines for risk of infection with SARS-CoV-2 and death due to COVID-19 in people older than 60 years in Argentina: a test-negative, case-control, and retrospective longitudinal study. *Lancet* 2022;399:1254-64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00011-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00011-3)
- 188.** Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021;397:1819-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)
- 189.** Gee J, Shimabukuro TT, Su JR, Shay D, Ryan M, Basavaraju SV, et al. Overview of U.S. COVID-19 vaccine safety surveillance systems. *Vaccine* 2024;42 Suppl 3:125748. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.02.065>
- 190.** Nitz JN, Ruprecht KK, Henjum LJ, Matta AY, Shiferaw BT, Weber ZL, et al. Cardiovascular Sequelae of the COVID-19 Vaccines. *Cureus* 2025;17:e82041. <https://doi.org/10.7759/cureus.82041>
- 191.** Panagiotakopoulos L, Godfrey M, Moulia DL, Link-Gelles R, Taylor CA, Chatham-Stephens K, et al. Use of an Additional Updated 2023-2024 COVID-19 Vaccine Dose for Adults Aged >/=65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73:377-81. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7316a4>
- 192.** Infectología CdVdISAd. Recomendaciones de la Comisión de Vacunas 2023 [Available from: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1615-recomendaciones-comision-de-vacunas>.
- 193.** Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1494-563. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1028>
- 194.** Bare I, Crawford J, Pon K, Farida N, Dehghani P. Frequency and Consequences of Influenza Vaccination in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2018;121:491-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.11.008>
- 195.** Broberg CS, Kovacs AH, Sadeghi S, Rosenbaum MS, Lewis MJ, Carazo MR, et al. COVID-19 in Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1644-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.023>
- 196.** Casajuana J, Iglesias B, Fabregas M, Fina F, Valles JA, Aragones R, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disord* 2008;8:1. <https://doi.org/10.1186/1471-2326-8-1>
- 197.** Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888-96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht557>
- 198.** Richter D, Guasti L, Walker D, Lambrinou E, Lionis C, Abreu A, et al. Frailty in cardiology: definition, assessment and clinical implications for general cardiology. A consensus document of the Council for Cardiology Practice (CCP), Association for Acute Cardio Vascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Council on Valvular Heart Diseases (VHD), Council on Hypertension (CHT), Council of Cardio-Oncology (CCO), Working Group (WG) Aorta and Peripheral Vascular Diseases, WG e-Cardiology, WG Thrombosis, of the European Society of Cardiology, European Primary Care Cardiology Society (EPCCS). *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:216-27. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa167>
- 199.** Wong JJ, Tse G, Vu HTT, Nguyen HTT, Lin S, Tu Q, et al. The GLOB-cAGE Consortium: A Global Cardiovascular Collaborative Network of Older Adults with Cardiovascular Disease. *Am J Epidemiol*. 2025;kwae479. <https://doi.org/10.1093/aje/kwae479>
- 200.** Ijaz N, Buta B, Xue QL, Mohess DT, Bushan A, Tran H, et al. Interventions for Frailty Among Older Adults With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:482-503. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.029>
- 201.** Montes JL, Morend I, Mociulsky J, Magirena S, Nacinovich F, Montenegro K, et al. [Healthy aging: A comprehensive look at the silver years]. *Medicina (B Aires)* 2024;84:1044-6.
- 202.** Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine* 2021;39 Suppl 1:A6-A14. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.048>
- 203.** Gozalo PL, Pop-Vicas A, Feng Z, Gravenstein S, Mor V. Effect of influenza on functional decline. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1260-7. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04048.x>
- 204.** Weng B, Jin J, Huang L, Tong X, Jiao W, Wang Y, et al. Risk factors associated with functional decline in older hospital survivors with acute lower respiratory tract infections: a prospective cohort study. *BMC Geriatr* 2024;24:208. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-04838-0>
- 205.** Branche AR, Saiman L, Walsh EE, Falsey AR, Jia H, Barrett A, et al. Change in functional status associated with respiratory syncytial virus infection in hospitalized older adults. *Influenza Other Respir Viruses* 2022;16:1151-60. <https://doi.org/10.1111/irv.13043>
- 206.** Ubamadu E, Betancur E, Gessner BD, Menon S, Vrolijk H, Curcic D, et al. Respiratory Syncytial Virus Sequelae Among Adults in High-Income Countries: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Infect Dis Ther* 2024;13:1399-417. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-00974-7>
- 207.** Le Gentil S, Prampart S, Karakachoff M, Bureau ML, Chapelet G, De Decker L, et al. Functional Decline in COVID-19 Older Survivors Compared to Other Pneumonia Patients, a Case Control Study. *J Nutr Health Aging* 2022;26:896-903. <https://doi.org/10.1007/s12603-022-1845-1>
- 208.** Chen H, Hara Y, Horita N, Saigusa Y, Hirai Y, Kaneko T. Declined Functional Status Prolonged Hospital Stay for Community-Acquired Pneumonia in Seniors. *Clin Interv Aging* 2020;15:1513-9. <https://doi.org/10.2147/CIA.S267349>
- 209.** Yang Y, Che K, Deng J, Tang X, Jing W, He X, et al. Assessing the Impact of Frailty on Infection Risk in Older Adults: Prospective Observational Cohort Study. *JMIR Public Health Surveill* 2024;10:e59762. <https://doi.org/10.2196/59762>
- 210.** Hunold KM, Schwaderer AL, Exline M, Hebert C, Lampert BC, Southerland LT, et al. Functional decline in older adults with suspected pneumonia at emergency department presentation. *J Am Geriatr Soc* 2024;72:1532-5. <https://doi.org/10.1111/jgs.18798>
- 211.** Yeh TS, Curhan GC, Yawn BP, Willett WC, Curhan SG. Herpes zoster and long-term risk of subjective cognitive decline. *Alzheimers Res Ther* 2024;16:180. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01511-x>
- 212.** Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, Green TD, Mansoor D, Sharma H, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:426-30. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.09.011>
- 213.** 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;137:868-78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048>
- 214.** Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:25-43. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.003>
- 215.** Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Joint Task Force on Practice P. Update on influenza vaccination of egg allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:301-2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.07.030>
- 216.** Bonanni P, Steffen R, Schelling J, Balaisyte-Jazone L, Posuñiene I, Zatonski M, et al. Vaccine co-administration in adults: An effective way to improve vaccination coverage. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19:2195786. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2195786>

- 217.** Cannon K, Cardona JF, Yacisin K, Thompson A, Belanger TJ, Lee DY, et al. Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine coadministered with quadrivalent influenza vaccine: A phase 3 randomized trial. *Vaccine* 2023;41:2137-46. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.11.046>
- 218.** El Banhawi H, Chowdhury S, Neri M, Radu P, Besley S, Bell E, et al. The Socioeconomic Value of Adult Immunisation Programmes. Office of Health Economics; 2024. Report No.: OHE Contract Research Report.
- 219.** Garcia-Zamora S, Pulido L, Sosa-Liprandi A. Perspectives on the efficacy and effectiveness of the recombinant herpes zoster vaccine. *Medicina (B Aires)* 2025;85:473-5.
- 220.** Johnson DR, Nichol KL, Lipczynski K. Barriers to adult immunization. *Am J Med* 2008;121(7 Suppl 2):S28-35. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.05.005>
- 221.** Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine* 2016;12:295-301. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.042>
- 222.** Hill JA, following HGS, Agewall S, Baranchuk A, Booz GW, Borer JS, et al. Medical Misinformation: Vet the Message! *Eur Heart J* 2019;40:404-5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz009>
- 223.** Vizzotti C, Katz N, Stecher D, Aquino A, Juarez MDV, Uruena A. [Assessment of the use in adults of four vaccines: a population survey in Argentina]. *Medicina (B Aires)* 2018;78:76-82.
- 224.** Rodríguez Granillo M, Caroli C, Salvatori C, Waisten K, Pérez Valega L, Lobianco D, et al. Prevención secundaria luego de un síndrome coronario, Documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2025;93:1-37.
- 225.** Bhatt AS, Johansen ND, Vaduganathan M, Modin D, Pareek M, Chatur S, et al. Electronic Nudges and Influenza Vaccination Among Patients With a History of Myocardial Infarction: Insights From 3 Nationwide Randomized Clinical Trials. *JAMA Cardiol* 2025;10:78-86. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.4648>
- 226.** Stinchfield PK. Practice-proven interventions to increase vaccination rates and broaden the immunization season. *Am J Med* 2008;121(7 Suppl 2):S11-21. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.05.003>
- 227.** Johansen ND, Vaduganathan M, Bhatt AS, Lee SG, Modin D, Claggett BL, et al. Electronic nudges to increase influenza vaccination uptake in Denmark: a nationwide, pragmatic, registry-based, randomised implementation trial. *Lancet* 2023;401:1103-14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00349-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00349-5)
- 228.** Johansen ND, Vaduganathan M, Bhatt AS, Lee SG, Modin D, Claggett BL, et al. Electronic nudges to increase influenza vaccination uptake among patients with heart failure: A pre-specified analysis of the NUDGE-FLU trial. *Eur J Heart Fail* 2023;25:1450-8. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2913>
- 229.** Modin D, Johansen ND, Vaduganathan M, Bhatt AS, Lee SG, Claggett BL, et al. Effect of Electronic Nudges on Influenza Vaccination Rate in Older Adults With Cardiovascular Disease: Prespecified Analysis of the NUDGE-FLU Trial. *Circulation* 2023;147:1345-54. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064270>
- 230.** World Health Organization. Ten threats to global health in 2019 [Access Date: March 1, 2025]. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
- 231.** Hasso-Agopsowicz M, Sparrow E, Cameron AM, Sati H, Srikantiah P, Gottlieb S, et al. The role of vaccines in reducing antimicrobial resistance: A review of potential impact of vaccines on AMR and insights across 16 vaccines and pathogens. *Vaccine* 2024;42(19S1):S1-S8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.06.017>
- 232.** Sallam M, Snygg J, Allam D, Kassem R. From Protection to Prevention: Redefining Vaccines in the Context of Antimicrobial Resistance. *Cureus* 2024;16:e60551. <https://doi.org/10.7759/cureus.60551>
- 233.** Braun C, O'Leary ST. Recent advances in addressing vaccine hesitancy. *Curr Opin Pediatr* 2020;32:601-9. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000929>
- 234.** McClure CC, Cataldi JR, O'Leary ST. Vaccine Hesitancy: Where We Are and Where We Are Going. *Clin Ther* 2017;39:1550-62. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.07.003>
- 235.** Eiden AL, Barratt J, Nyaku MK. Drivers of and barriers to routine adult vaccination: A systematic literature review. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:2127290. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2127290>
- 236.** Doherty TM, Ecarnot F, Gaillat J, Privor-Dumm L. Nonstructural barriers to adult vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2024;20:2334475. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2334475>
- 237.** Lentakis E, Seale H, Lazarus R, Mounier-Jack S. Exploring the delivery of adult vaccination outside of primary care settings: A mixed methods scoping review. *Vaccine* 2024;42:126458. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126458>
- 238.** Redondo Marguello E, Trilla A, Munguira ILB, Lopez-Herce AJ, Cotarelo Suarez M. Knowledge, attitudes, beliefs and barriers of healthcare professionals and adults >/= 65 years about vaccine-preventable diseases in Spain: the ADult Vaccination drIverS and barriErS (ADVISE) study. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:2025007. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.2025007>
- 239.** Prieto-Campo A, Garcia-Alvarez RM, Lopez-Duran A, Roque F, Herdeiro MT, Figueiras A, et al. Understanding Primary Care Physician Vaccination Behaviour: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:13872. <https://doi.org/10.3390/ijerph192113872>
- 240.** Prieto-Campo A, Batista AD, Magalhaes Silva T, Herdeiro MT, Roque F, Figueiras A, et al. Understanding vaccination hesitation health professionals: a systematic review of qualitative studies. *Public Health* 2024;226:17-26. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2023.10.029>
- 241.** Kafadar AH, Sabatini S, Jones KA, Dening T. Categorising interventions to enhance vaccine uptake or reduce vaccine hesitancy in the United Kingdom: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2024;42:126092. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.06.059>
- 242.** Labbe S, Bacon SL, Wu N, Ribeiro PAB, Boucher VG, Stojanovic J, et al. Addressing vaccine hesitancy: A systematic review comparing the efficacy of motivational versus educational interventions on vaccination uptake. *Transl Behav Med* 2025;15:ibae069. <https://doi.org/10.1093/tbm/ibae069>
- 243.** Yang X, Shi N, Liu C, Zhang J, Miao R, Jin H. Relationship between vaccine hesitancy and vaccination behaviors: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine* 2024;42:99-110. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.11.051>
- 244.** Stahl JP, Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Martinot A, Lery T, et al. The impact of the web and social networks on vaccination. New challenges and opportunities offered to fight against vaccine hesitancy. *Med Mal Infect* 2016;46:117-22. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.02.002>
- 245.** Larson HJ, Lin L. Generative artificial intelligence can have a role in combating vaccine hesitancy. *BMJ* 2024;384:q69. <https://doi.org/10.1136/bmj.q69>
- 246.** Torun C, Sarmis A, Oguz A. Is ChatGPT an Accurate and Reliable Source of Information for Patients with Vaccine and Statin Hesitancy? *Medeni Med J* 2024;39:1-7. <https://doi.org/10.4274/MMJ.galenos.2024.03154>
- 247.** Joshi S, Ha E, Amaya A, Mendoza M, Rivera Y, Singh VK. Ensuring Accuracy and Equity in Vaccination Information From ChatGPT and CDC: Mixed-Methods Cross-Language Evaluation. *JMIR Form Res* 2024;8:e60939. <https://doi.org/10.2196/60939>
- responses to Patient Questions Posted to a Public Social Media Forum. *JAMA Intern Med* 2023;183:589-96. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1838>

ANEXO: Preguntas frecuentes y respuestas sugeridas para abordar dudas sobre vacunación en adultos.**1. “¿De verdad necesito vacunarme si me siento bien?”**

Respuesta sugerida:

“Te entiendo, y es muy bueno que hoy estés bien. Justamente, la vacunación busca mantener tu estado de salud y prevenir complicaciones serias. En personas con factores de riesgo o enfermedades cardíacas, incluso infecciones que parecen leves, pueden aumentar el riesgo de infarto, ACV, insuficiencia cardíaca, arritmias o, en casos graves, causar la muerte. Vacunarte es una manera de protegerte de esos riesgos que no siempre se ven, pero que pueden ser muy importantes.”

2. “¿No es mejor dejar que mi cuerpo se defienda solo?”

Respuesta sugerida:

“Es una pregunta lógica. Nuestro sistema inmune trabaja muy bien, pero algunas infecciones pueden ser muy agresivas y desbordarlo, sobre todo en personas con cardiopatías. Las vacunas refuerzan tus defensas de forma segura, para que tu cuerpo esté mejor preparado sin pasar por una infección grave.”

3. “¿Y si me hace mal la vacuna?”

Respuesta sugerida:

“Es completamente normal tener ese temor. Te cuento que las vacunas que te recomiendo tienen un perfil de seguridad excelente. Los efectos secundarios, cuando ocurren, suelen ser leves, como dolor en el brazo o algo de cansancio. En cambio, enfermarse puede traer consecuencias mucho más serias para tu corazón.”

4. “¿Me puedo vacunar si estoy tomando medicación antiagregante (como aspirina, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor)?”

Respuesta sugerida:

“Claro que sí, podés y debés vacunarte. Tomar medicación antiagregante no impide recibir ninguna vacuna. Solo te pedimos que, después de la aplicación, presiones el sitio de la inyección unos minutos para evitar un pequeño hematoma. Además, vacunarte es todavía más importante si estás tomando estos medicamentos, porque las infecciones pueden aumentar el riesgo de infartos o accidentes cerebrovasculares, y las vacunas ayudan a protegerte.”

5. “¿Me puedo vacunar si estoy tomando anticoagulantes?”

Respuesta sugerida:

“Sí, podés vacunarte sin problema. Solo tomamos algunas precauciones para minimizar cualquier riesgo, como aplicar la vacuna en el brazo con una aguja más fina y presionar un poco más el sitio de inyección. No es necesario suspender el tratamiento anticoagulante.”

6. “¿No es peligroso ponerme varias vacunas juntas?”

Respuesta sugerida:

“No, no es peligroso. Nuestro sistema inmune puede manejar varias vacunas al mismo tiempo sin sobrecargarse. De hecho, recibirlas juntas nos ayuda a protegerte más rápido y evita que te olvides de alguna después.”

7. “Ya tuve gripe una vez y no fue tan grave, ¿por qué vacunarme?”

Respuesta sugerida:

“Tu experiencia anterior fue buena, y eso me alegra. Pero las infecciones no siempre se comportan igual. Cada año el virus puede cambiar y si llega a afectarte más fuerte, podría impactar en tu corazón. La vacuna reduce mucho el riesgo de que una gripe desencadene una complicación cardíaca.”

8. “¿Por qué insistís tanto en que me vacune si no soy tan mayor?”

Respuesta sugerida:

“Porque la edad no es el único factor. Tener una enfermedad cardíaca ya te pone en un grupo de mayor riesgo, sin importar que seas más joven. La vacunación es una parte fundamental del cuidado de tu corazón, igual que la medicación o el control de la presión.”

9. “¿Qué pasa si decido no vacunarme?”

Respuesta sugerida:

“La decisión siempre es tuya, y mi rol es darte toda la información para que puedas decidir informado. Si no te vacunás, seguirás expuesto a infecciones que podrían complicar tu estado cardíaco. Mi recomendación, basada en la evidencia y en mi experiencia, es que vacunándote estarías agregando una protección muy importante para tu salud.”

10. “¿No debería vacunarme si tengo un resfriado, rinitis o diarrea leve?”

Respuesta sugerida:

“Podés vacunarte perfectamente. Un resfriado leve, una rinitis o una diarrea sin fiebre no interfieren con la respuesta a las vacunas. Posponer innecesariamente la vacunación solo aumenta el riesgo de olvidarla y quedar expuesto a infecciones que pueden impactar en tu salud cardiovascular.”

11. “¿Puedo vacunarme si estoy tomando antibióticos o estoy en recuperación de una enfermedad?”

Respuesta sugerida:

“Sí, sin duda. Ni los antibióticos ni estar recuperándose de una enfermedad leve afectan la efectividad de las vacunas. Al contrario, vacunarte a tiempo es clave para evitar infecciones que podrían complicar tu estado cardíaco.”

12. “¿Si me vacuno nunca más me voy a enfermar?”

Respuesta sugerida:

“La vacunación no elimina completamente la posibilidad de enfermarse, pero sí reduce de forma muy importante el riesgo de padecer formas graves, que son las que pueden llevar a internaciones, infartos o ACV. Aunque puedas tener síntomas leves, estar vacunado te protege de las complicaciones más peligrosas.”

13. “¿Puedo vacunarme si tengo o tuve cáncer, padezco una enfermedad autoinmune o recibo medicación inmunosupresora?”

Respuesta sugerida:

“Sí, podés y debés vacunarte con las vacunas que reducen el riesgo de complicaciones cardiovasculares (influenza, neumococo, VRS, herpes zóster y COVID-19), ya que no contienen virus ni bacterias vivas, por lo que son muy seguras. Además, estas vacunas no aumentan el riesgo de descompensar tu enfermedad de base.

En algunos casos, si estás recibiendo dosis altas de medicación inmunosupresora, podrías necesitar esquemas especiales o dosis adicionales.

Por otra parte, estas condiciones aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares, por lo que es muy probable que obtengas incluso más beneficio de la vacunación que otras personas.”

14. “¿Es verdad que la vacuna triple viral puede causar autismo?”

Respuesta sugerida:

“Esta es una duda muy extendida, pero la ciencia la ha refutado con claridad. El estudio que había sugerido esa relación fue fraudulento y retirado. Hoy sabemos que no existe ninguna conexión entre las vacunas y el autismo. Vacunarnos es esencial para protegernos de infecciones que también pueden dañar el corazón y el cerebro.”

15. “¿Las mejoras en la higiene no hacen innecesarias las vacunas?”

Respuesta sugerida:

“Es cierto que el acceso al agua potable y una mejor higiene han ayudado a reducir algunas infecciones, pero muchas enfermedades solo comenzaron a controlarse cuando las vacunas se aplicaron de forma masiva. Si interrumpimos los programas de vacunación, esas enfermedades pueden reaparecer, con riesgos no solo de infecciones graves sino también de infartos o ACV.”

16. “¿El timerosal en las vacunas es peligroso?”

Respuesta sugerida:

“Entiendo tu preocupación, pero no, el timerosal no representa un riesgo. Se utiliza como conservante en algunas vacunas en dosis muy bajas, y no existe ninguna evidencia seria que lo vincule a enfermedades graves. Todas las agencias de salud internacionales avalan su seguridad.”