

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

# Vacunación antigripal en pacientes con síndromes coronarios agudos: beneficio del tratamiento en diferentes subgrupos

Ricardo León de la Fuente, Enrique P. Gurfinkel, Diego Toledo y Branco Mautner, por el Grupo de Estudio FLUVACS

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Fundación Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

**Introducción.** El primer ensayo prospectivo sobre vacunación antigripal en pacientes con síndromes coronarios agudos (estudio FLUVACS) demostró que su aplicación durante la época invernal, sumada a la medicación estándar, fue más efectiva para reducir el riesgo de muerte y episodios cardiovasculares mayores en pacientes con infarto agudo de miocardio.

**Pacientes y método.** Se analizó la información disponible de la base de datos del estudio FLUVACS, para evaluar la eficacia de la vacunación antigripal en diferentes subgrupos de pacientes. Se empleó un método estadístico de regresión logística para determinar qué rasgos estaban relacionados con un mejor resultado terapéutico.

**Resultados.** La vacunación antigripal fue efectiva para reducir la incidencia del punto final combinado (muerte, reinfarto no fatal o angina recurrente que requiriera revascularización urgente) en la mayoría de los subgrupos a los 6 meses de seguimiento después de la inclusión. El modelo estadístico de regresión reveló un mayor beneficio con la vacunación antigripal en pacientes sin elevación del segmento ST, en los enfermos mayores de 65 años de edad, en los no fumadores y en pacientes con calificación de riesgo TIMI > 6.

**Conclusiones.** Los resultados obtenidos en este estudio indican que el uso de la vacunación antigripal como prevención secundaria en pacientes que cursan la fase aguda de un infarto de miocardio podría beneficiar a un amplio grupo de enfermos con este diagnóstico, independientemente del riesgo clínico basal.

**Palabras clave:** *Infarto de miocardio. Infección. Inmunidad.*

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 944-6

## INTRODUCCIÓN

Existe en la actualidad numerosa información que sugiere una clara asociación entre los procesos infecciosos agudos o crónicos y la enfermedad ateroscle-

Correspondencia: Dr. E.P. Gurfinkel.  
Fundación Favaloro.  
Avda. Belgrano 1746. (1093) Capital Federal. Argentina.  
Correo electrónico: [epgurfinkel@ffavaloro.org](mailto:epgurfinkel@ffavaloro.org)

Recibido el 21 de marzo de 2003.  
Aceptado para su publicación el 2 de junio de 2003.

## Flu Vaccination in Patients With Acute Coronary Syndromes: Treatment Benefit in Prespecified Subgroups

**Background.** The first prospective clinical Flu Vaccination in Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Trial has provided some evidence that flu vaccination together with standard therapy may be useful during the winter season to reduce the risk of death and major cardiac events in patients with acute myocardial infarction.

**Patients and method.** Information available in the FLUVACS database was analyzed to evaluate the efficacy of flu vaccination in different subgroups. Logistic regression was used to identify features related with better therapeutic results.

**Results.** Flu vaccination was effective in reducing the incidence of the composite endpoint (death, nonfatal myocardial reinfarction or recurrent angina prompting urgent revascularization) in most subgroups at 6 months after inclusion. The regression model showed a greater benefit of flu vaccination in patients with no ST-segment elevation or older than 65 years, nonsmokers and patients with a TIMI risk score higher than 6.

**Conclusions.** Our data suggest that vaccination for secondary prevention of flu during the acute phase of myocardial infarction may be effective in a broad range of patients with acute coronary artery disease, regardless of their initial clinical risk.

**Key words:** *Myocardial infarction. Infection. Immunology.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

rótica<sup>1</sup>. Diferentes estudios epidemiológicos han señalado un incremento en el número de sujetos que desarrollan infarto de miocardio y muerte por causa cardiovascular durante los inviernos y las epidemias de gripe por *influenzavirus*<sup>2,3</sup>.

Recientemente, Naghavi et al<sup>4</sup> encontraron esta asociación en un estudio observacional sobre pacientes coronarios, así como Lavalley et al<sup>5</sup>, que hallaron que los pacientes vacunados durante la campaña epidemiológica con este fin no tuvieron las elevadas tasas de accidentes cerebrovasculares en el invierno de 1999 y 2000 en París, Francia.

Además, los resultados obtenidos en el primer estudio con antibióticos<sup>6</sup> sugirieron fuertemente que el sistema inmunitario podría estar involucrado en el desarrollo de la aterosclerosis, como en cualquier situación clínica donde se aplique una terapéutica supresora inmunológica. Estos datos confieren relevancia a las células linfocitarias de la estirpe B.

Sin embargo, se sabe que existen muy pocos linfocitos B en las placas ateroscleróticas. Los linfocitos B se activan de manera habitual ante antígenos específicos, pero raramente de forma espontánea. Esta activación hace evidente la rápida respuesta humoral que sigue a una vacunación, sea específica o no, y refleja una migración inmediata de subpoblaciones de estas células capaces de responder al estímulo inducido<sup>7</sup>. En el caso de los anticuerpos contra el *influenzavirus*, pueden ser hallados en la sangre periférica una semana después de la vacunación antigripal<sup>8</sup>.

Recientemente, se publicaron los resultados iniciales del estudio Flu Vaccination in Acute Coronary Syndromes (FLUVACS)<sup>9</sup> obtenidos a los 6 meses de seguimiento de la aplicación única de una dosis de vacuna antigripal, con la cepa recomendada por la Organización Mundial de la Salud para el invierno transcurrido en el hemisferio sur de 2001<sup>10</sup>. En el ensayo quedó demostrada una reducción significativa de la incidencia del triple punto final (muerte, reinfarto no fatal y angina recurrente que requiere rehospitalización) en los pacientes que recibieron la vacunación antigripal comparados con los del grupo control. El beneficio quedó confinado básicamente al grupo con infarto de miocardio<sup>11</sup>.

Sin embargo, está claro que los pacientes hospitalizados por síndromes coronarios agudos conforman un grupo heterogéneo con diferentes características basales.

Distintas variables clínicas, bioquímicas y modificaciones electrocardiográficas se asocian con diferentes pronósticos en pacientes con síndrome coronario agudo. La estratificación de riesgo de acuerdo con las características basales podría optimizar la mejor conducción en estos pacientes y serviría para definir estrategias terapéuticas en los pacientes que presentan infarto de miocardio<sup>12</sup>, incluso en los que potencialmente podrían beneficiarse con la aplicación preventiva de una vacuna contra la gripe. Usando los datos del estudio FLUVACS, se realizó el presente análisis para evaluar el pronóstico y el tratamiento con la vacuna antigripal en diferentes subgrupos con infarto de miocardio. Los subgrupos fueron definidos por la presencia o ausencia de varias características clínicas y electrocardiográficas en el momento del ingreso, algunas de las cuales se asocian con un riesgo clínico mayor.

## PACIENTES Y MÉTODO

Este trabajo es un estudio *post-hoc* realizado a partir de los datos obtenidos en el estudio FLUVACS. De

manera resumida, se trata de un ensayo prospectivo, multicéntrico, con grupo control, en el que se incluyó a los pacientes de forma aleatorizada durante el período invernal del año 2001. Se conformaron dos grupos; el grupo clínico, con 200 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), con o sin elevación del segmento ST, admitidos en las primeras 72 h del episodio. Para ser incluidos en el estudio debían presentar cambios en el electrocardiograma, como supradesnivel o infradesnivel del segmento ST, elevación transitoria del segmento ST (< 15 min) de  $\geq 0,1$  mV, o inversión de la onda T en 2 derivaciones contiguas, sumado a 2 determinaciones consecutivas con elevación de las enzimas cardíacas (creatincinasa [CK] total por encima de valor límite normal o CK-MB superior al 5% del total CK, o valores de troponina T superiores a 0,1  $\mu\text{g/ml}$ ). El grupo angioplastia estuvo constituido por 101 pacientes sin antecedentes de angina inestable, cirugía de revascularización miocárdica, angioplastia o evidencias de necrosis tisular, admitidos para un procedimiento de angioplastia coronaria (ACTP) programada. Se excluyó del estudio a los pacientes con evidencias de insuficiencia hepática o renal, insuficiencia cardíaca congestiva (clase de Killip IV), enfermedad terminal o cualquier impedimento para realizar el seguimiento, y también aquellos con contraindicaciones para la vacunación.

Cada uno de estos grupos se subdividió, de forma aleatorizada, en dos subgrupos de igual número de pacientes, uno de los cuales recibiría una única inyección intramuscular de vacuna antigripal (grupo A) y el otro sería el grupo control (grupo B). Todos los pacientes con IAM recibieron la estrategia médica recomendada habitualmente. La inclusión se inició en mayo del 2001 y finalizó en los primeros días de septiembre de 2001. El punto final combinado especificado al inicio del trabajo y analizado a los 6 meses de seguimiento fue la suma de muerte, infarto recurrente no fatal y angina de pecho que requiere una pronta revascularización miocárdica. Las características consignadas en el ingreso de los pacientes incluían los indicadores de riesgo clínico, como la edad, el sexo, antecedentes de tabaquismo, diabetes mellitus, historia de revascularización miocárdica y la presencia de infarto, con o sin supradesnivel del segmento ST. Se usaron estos datos para definir los diferentes subgrupos estudiados en el presente trabajo.

## Análisis estadístico

Los detalles de los métodos estadísticos usados en el estudio FLUVACS fueron descritos previamente. El riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% fueron estimados para la incidencia de muerte como punto final primario, así como para el punto final combinado que resulta de la suma de muerte, infarto recurrente no fatal y angina de pecho

que genera la necesidad de pronta revascularización miocárdica a los 6 meses de seguimiento. Además, para evaluar qué rasgos se asociaban a una mejor evolución con esta estrategia se analizó cada factor de riesgo consignado en el momento del ingreso de los pacientes de forma univariable mediante el test de la  $\chi^2$ . Las distintas variables fueron evaluadas con la prueba de Mantel-Haenszel y el análisis de Breslow-Day. Para todos los factores significativos (Breslow-Day,  $p < 0,20$ ) se construyó un análisis de regresión logística usando términos de interacción por factor de tratamiento. Basamos la selección de la variable de acuerdo con su importancia biológica y según la exposición o no a la vacuna y el punto final.

Finalmente, se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para determinar la supervivencia libre de acontecimientos en los dos grupos de pacientes con y sin vacunación antigripal. Ambas curvas fueron comparadas mediante el test de rangos logarítmicos de Mantel-Haenszel, y se aceptaron como diferencias significativas valores de  $p < 0,05$ .

El cálculo estadístico fue realizado con el programa de estadística SPSS para Windows versión 10.0.

## RESULTADOS

Se examinaron los datos disponibles de los 301 pacientes incluidos en el estudio FLUVACS para evaluar los efectos del tratamiento con una vacuna antigripal comparada con un grupo control. El análisis de los datos de edad, sexo o historia cardiovascular consignados en el momento del ingreso de los pacientes para ambos grupos mostró tendencias demográficas diferentes, sin que llegaran a ser estadísticamente significativas (tabla 1).

A los 6 meses de seguimiento, el punto final primario (muerte cardiovascular) y el punto final combinado (suma de muerte cardiovascular, infarto recurrente no fatal y angina recurrente grave) ocurrió en el 2 y 11% de los pacientes del grupo A (grupo de pacientes vacunados) y en el 8 y 23% del grupo B (grupo control), respectivamente (RR del grupo A frente al grupo B para muerte cardiovascular = 0,25; IC del 95%, 0,07-0,86;  $p = 0,01$ , y para el punto final combinado vacuna comparada con controles RR = 0,51; IC del 95%, 0,30-0,86;  $p = 0,009$ ) (fig. 1).

En el ensayo, el beneficio quedó confinado básicamente a pacientes con IAM, ya que no hubo diferencias en el grupo de angioplastia coronaria programada. Sin embargo, entre los pacientes con IAM se encontró una consistente reducción del triple punto final a 6 meses con el uso de la vacuna antigripal en la mayoría de las poblaciones analizadas.

La reducción de RR con el uso de vacunación antigripal fue significativamente mayor en pacientes de sexo masculino, en los mayores de 65 años de edad, en aquellos con IAM sin supradesnivel del segmento ST,

TABLA 1. Características basales de los pacientes. Grupo infarto de miocardio

Características	Grupo A (vacuna) n = 100	Grupo B (control) n = 100
Edad (promedio en años)	64	66
Varón, n	65	73
IMSST, n	47	37
Infarto anterior, n (%)	21 (45)	20 (54)
Trombóticos, n (%)	13 (27)	12 (32)
ACTP primaria, n (%)	6 (13)	5 (14)
No líticos ni ACTP primaria, n (%)	28 (60)	20 (54)
IMNST, n	53	63
Hipertensión	56	33
Diabetes	20	19
Infarto de miocardio previo	14	14
Tabaquismo	42	30
CRM o angioplastia previas	14	23

ACTP: angioplastia transluminal coronaria; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; IMNST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; IMSST: infarto de miocardio con supradesnivel del segmento ST.

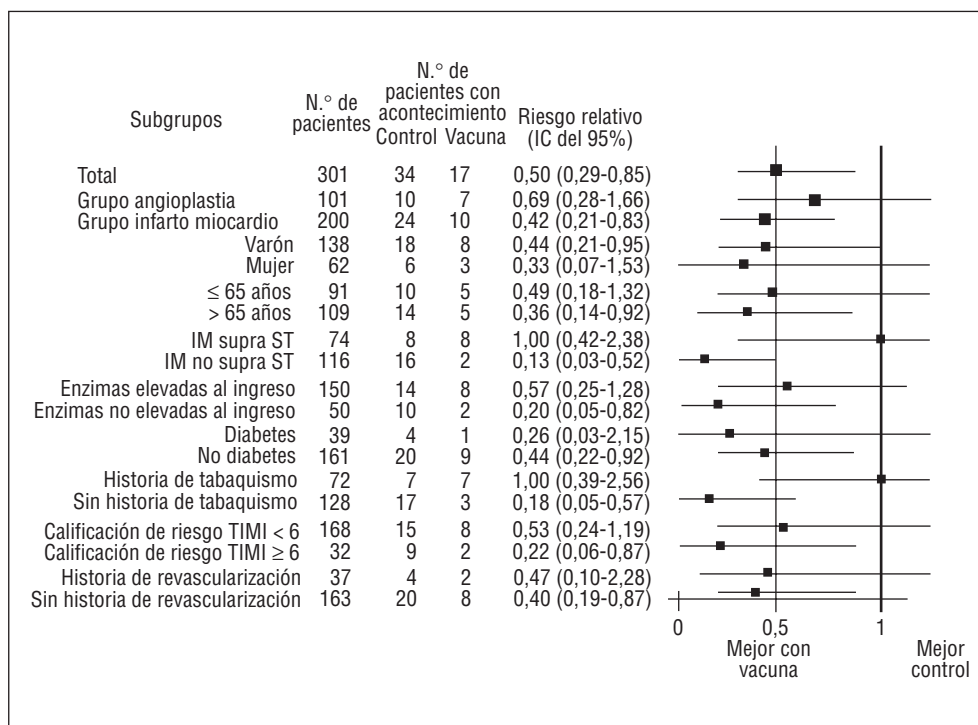
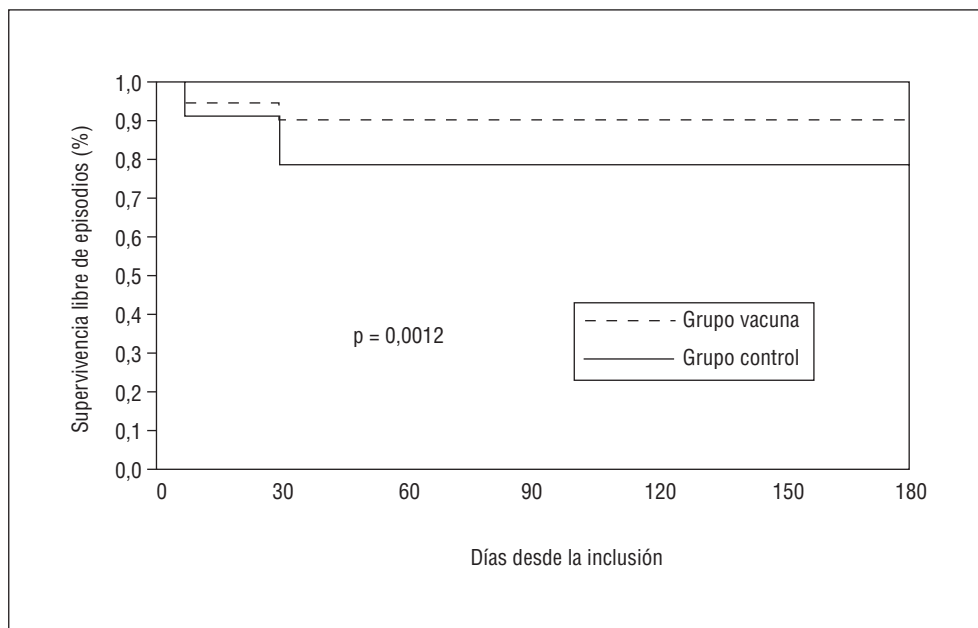
en aquellos con enzimas elevadas en el momento del ingreso, entre los no diabéticos, no fumadores, sin historia de revascularización previa y en aquellos con calificación de riesgo TIMI > 6.

Si bien en los subgrupos con un mayor riesgo basal (mayores de 65 años, diabéticos, puntuación de riesgo TIMI  $\geq 6$  puntos) hay una tendencia a una mayor reducción del punto final combinado con el uso de vacunación antigripal, el beneficio con el agregado de la vacuna antigripal también se extendió en aquellos que *a priori* no son de alto riesgo (no diabéticos, no fumadores, sin historia de revascularización). Cabe destacar que la reducción del riesgo fue mayor en los que fueron calificados como con IAM sin supradesnivel del segmento ST (reducción del RR de 0,13; IC del 95%, 0,03-0,52) comparados con aquellos con IAM y supradesnivel del segmento ST (reducción del RR de 1,0; IC del 95%, 0,42-2,38) (fig. 2).

## DISCUSIÓN

En nuestro ensayo, el beneficio encontrado en pacientes con infarto de miocardio es consistente en la mayoría de los subgrupos analizados. Una primera especulación al respecto surge de creer que la activación no específica del linaje linfocitario B, más allá del limitado número de enfermos y la probabilidad de azar en el mismo, actúa en una dirección independiente ante una situación clínica francamente inestable con probable lesión endotelial, frente a las circunstancias donde, *a priori*, la ausencia de inestabilidad clínica hace presumir un estado de inmunocompetencia diferente, como ocurriría en el contexto de la angioplastia transluminal coronaria programada en pacientes aparentemente estables.

León de la Fuente R, et al. Vacunación antigripal en el SCA: análisis de subgrupos



Algunos estudios epidemiológicos previos han demostrado la reducción de episodios cardiovasculares con el uso de la vacuna antigripal, tanto en pacientes con infarto de miocardio como en la prevención de accidentes cerebrovasculares<sup>4,5</sup>.

Sin embargo, éste es el primer estudio prospectivo controlado con vacunación antigripal en pacientes con infarto de miocardio, por lo que no se dispone por el momento de ensayos similares para cotejar los resultados de este análisis.

### Análisis de subgrupos

Como se ha mencionado con anterioridad, no hay hasta el momento estudios similares al presente ensayo. En el caso de estudios sobre terapia antitrombótica, ampliamente conocidos, la exploración de los datos obtenidos entre los ensayos que resultaron particularmente positivos demuestran, en general, un beneficio consistente en distintos subgrupos de enfermos con rasgos clínicos que, curiosamente, son muy similares a los de la pobla-

ción del FLUVACS<sup>9</sup>. Éste es el caso de los estudios Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group (ESSENCE)<sup>13</sup> y del Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B<sup>14</sup>, como ejemplos. En ellos, la enoxaparina<sup>15</sup> fue significativamente más efectiva en los grupos de pacientes con infradesnivel del segmento ST, edad  $\geq$  65 años, no fumadores, y en aquellos con historia de revascularización miocárdica previa.

Sin embargo, es importante señalar que dicho impacto se confinó a los primeros 43 días de tratamiento, manteniendo luego una tendencia equilibrada en el seguimiento. En el caso del FLUVACS, la tasa de acontecimientos continuó atenuándose durante el lapso de seguimiento en cada uno de los grupos, lo que sugiere un beneficio adicional al tratamiento convencional más allá de la ventana de riesgo protrombótica que sigue a un accidente coronario agudo.

En el ensayo Randomized Trial of Roxithromycin in Non-Q-Wave Coronary Syndromes: Roxis Pilot Study (ROXIS)<sup>6</sup>, el beneficio inicial, logrado con una estrategia farmacológica no convencional en pacientes con síndrome coronario agudo, se diluyó a los 90 días de seguimiento<sup>16</sup>, sin que se detectara un beneficio o perjuicio peculiar entre los subgrupos de pacientes que integraron el ensayo. Lo mismo puede observarse en el estudio Azithromycin in Acute Coronary Síndrome (AZACS)<sup>17</sup>, con una población de rasgos similares al previo en el que, a pesar de una terapéutica más breve de antibióticos, las curvas representativas de episodios adversos se separaron tempranamente para luego neutralizarse en el seguimiento alejado. Esto puede presuponer que la terapia supresora administrada en estos estudios fue insuficiente o, tal vez, otros mediadores inmunológicos poco conocidos participan de forma activa después de los primeros meses posteriores al episodio coronario agudo<sup>18</sup>.

En este sentido, Dimayuga et al<sup>19</sup> indagaron el efecto de la reconstitución con células B en ratones inmunodeficientes sometidos a una lesión endotelial. Encontraron que estas células conseguían modular la agresión tisular. En Suecia, Caligiuri y Hansson<sup>20</sup> hallaron que la esplenectomía en ratones apo E deficientes hipercolesterolémicos agravó el desarrollo de aterosclerosis. Posteriormente, transfirieron dichas células del bazo de estos ratones a éstos, reduciendo de manera significativa la progresión de la enfermedad.

Las infecciones bacterianas y virales pueden, evidentemente, estimular una reacción inmunológica a través de mecanismos específicos y no específicos que recuerdan y simulan estructuras moleculares conocidas para la manutención en el tiempo de una enfermedad crónica con fuerte componente inflamatorio, como es el caso de la aterosclerosis<sup>21</sup>. Las condiciones que determinan la forma en que el sistema inmunológico innato y adquirido contribuyen fi-

nalmente a la patogenia de estas entidades es un tema aún no resuelto.

El presente estudio es un análisis *post-hoc* de un ensayo previamente publicado, en el que se muestra que el beneficio del uso de la vacuna antigripal como tratamiento concomitante en pacientes con infarto de miocardio es consistente en la mayoría de los subgrupos analizados. En pacientes con un riesgo basal elevado, como los mayores de 65 años, los diabéticos y aquellos con calificación de riesgo TIMI  $\geq$  6 se observó una disminución estadísticamente significativa del punto final combinado a los 6 meses de seguimiento. En pacientes fumadores y en aquellos con infarto de miocardio con supradesnivel del segmento ST no se encontró mayor beneficio con el empleo de la vacunación antigripal, probablemente debido al tamaño de la muestra (72 y 74 pacientes, respectivamente). Estos resultados coinciden con los recientemente publicados por Nichol et al<sup>22</sup>, quienes encontraron un beneficio significativo con el uso de la vacuna antigripal que fue consistente en todos los subgrupos de pacientes analizados de bajo, mediano o alto riesgo clínico, independientemente de los grupos etarios. El hallazgo de resultados neutrales en términos de beneficios en la población con IAM con supradesnivel del segmento ST concuerda con lo recientemente publicado por Zahn et al<sup>23</sup>, al no hallar beneficio con la combinación de roxitromicina en pacientes con IAM con supradesnivel del segmento ST. Asimismo, tampoco se beneficiaron aquellos agrupados a un procedimiento percutáneo coronario planificado, probablemente en relación con el tamaño reducido de la muestra utilizada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chierchia SL. Inflamación y síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1135-40.
2. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994;343:435-9.
3. Tillett HE, Smith JWG, Gooch CD. Excess death attributable to influenza in England and Wales: age at death and certified cause. *Int J Epidemiol* 1983;12:344-52.
4. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of Influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:3039-45.
5. Lavalley P, Perchaud V, Gauier-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P. Association between Influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002;33:513-8.
6. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group. *Lancet* 1997; 350:404-7.
7. Cox RJ, Brokstad KA, Zuckerman MA, Wood JM, Haaheim LR, Oxford JS. An early humoral response in peripheral blood following parenteral inactivated Influenza vaccination. *Vaccine* 1994;12:993-9.

León de la Fuente R, et al. Vacunación antigripal en el SCA: análisis de subgrupos

8. Brokstad KA, Cox RJ, Olofsson J, Jonsson R, Haaheim LR. Parenteral Influenza vaccination induces a rapid systemic and local immune response. *J Infect Dis* 1995;171:198-203.
9. Gurfinkel E, León de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute myocardial infarction and planned percutaneous coronary intervention. The Flu Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study Group. *Circulation* 2002;105:2143-8.
10. World Health Organization. Communication Disease Surveillance and Response (CRL). Weekly Epidemiological Record. 2000; 75:41 [consultado el 18/03/2002]. Disponible en: [www.who.int/disease/flu/index.html](http://www.who.int/disease/flu/index.html)
11. Gurfinkel E, Mautner B. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica con la vacuna antigripal. Nueva evidencia sobre el papel de la infección y los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1009-12.
12. Kaski JC, Cruz-Fernández JM, Fernández-Bergés D, García-Moll X, Martín Jadraque L, Mostaza J, et al. Marcadores de inflamación y estratificación de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo: diseño del estudio SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndrome). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:389-95.
13. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al, for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
14. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al, for the TIMI 11B Investigators. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593-601.
15. Cohen M, Antman EM, Gurfinkel E, Radley D. Enoxaparin in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: treatment benefits in prespecified subgroups. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12:199-206.
16. Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, Testa E, Livellara B, Mautner B. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS Study. *Eur Heart J* 1999;20:121-7.
17. Cercek B, Shah PK, Noc M, Zahger D, Zeymer U, Matetzky S, et al, for AZACS Investigators. Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:809-13.
18. Ramirez JAF, Higuchi ML. *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* se asocian con la inflamación y la rotura de las placas coronarias ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(Supl 1):2-9.
19. Dimayuga P, Cercek B, Oguchi S, Fredrikson GN, Yano J, Shah PK, et al. Inhibitory effect on arterial injury-induced neointimal formation by adoptive b-cell transfer in rag-1 knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:644-9.
20. Caliguri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson GK. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cell of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest* 2002;109:721-4.
21. Bachmaier K, Neu N, de la Maza LM, Pal S, Hessel A, Penninger JM. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science* 1999;283:1238-9.
22. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalization for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322-32.
23. Zahn R, Schneider S, Frilling B, Seidl K, Tebbe U, Weber M, et al. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction: a prospective randomized study. *Circulation* 2003;107:1253-9.