



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES ASOCIADAS  
A INFECCIÓN POR INFLUENZA: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA Y META ANÁLISIS

“Cardiovascular diseases associated with influenza infection:  
systematic review and meta-analysis”

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR  
EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTORES**

MARÍA DEL CARMEN CAYCHO TORRES

JOHNNY STEFANO CLAVO YAMAHUCHI

CORY XIMENA CORNEJO RAMOS

KATHERINE ADA DÍAZ GÓMEZ

**ASESOR**

CESAR UGARTE GIL

**LIMA – PERÚ**

**2021**



## **JURADO**

Presidente: Dr. David Alberto Tellez Farfan  
Vocal: Dra. Angelica Victoria Garcia Caballero  
Secretario: Dr. Paulo Jorge Martin Ruiz Grosso

Fecha de Sustentación: 19 de agosto de 2021

Calificación: Aprobado

**ASESOR DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**ASESOR**

Dr. Cesar Ugarte Gil

Asesor Principal

Profesor Auxiliar

Facultad de Medicina Alberto Hurtado

Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt

ORCID: 0000-0002-2833-9087

## **DEDICATORIA**

Dedicamos de manera especial este trabajo a nuestras familias y amigos que nos apoyaron a lo largo de la carrera de medicina humana, y nos alentaron en los momentos más difíciles, sobre todo en esta última etapa de formación universitaria.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a nuestros padres por todo el apoyo brindado, a nuestro asesor por guiarnos en la realización de este proyecto y a nuestra universidad por proporcionarnos los fundamentos básicos y medios necesarios para poder alcanzar nuestras metas profesionales.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

El financiamiento fue realizado en su totalidad por los autores.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

	<b>Pág.</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>OBJETIVOS</b>	6
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	7
<b>RESULTADOS</b>	11
<b>DISCUSIÓN</b>	14
<b>CONCLUSIONES</b>	24
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	25
<b>TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS</b>	33

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las enfermedades cardiovasculares representan diagnósticos importantes que pueden convertirse en letales si no se realiza un manejo temprano y adecuado. Desde 1930, se ha planteado una posible relación entre dichos eventos y la infección por virus de influenza. **Objetivos:** Determinar la asociación entre enfermedades cardiovasculares e infección previa por el virus de la influenza. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de acuerdo a PRISMA. La búsqueda electrónica se realizó en las bases de datos de EMBASE, PubMed, Global Index Medicus, Google Scholar y Cochrane Library. La calidad de los estudios se verificó usando la herramienta estandarizada del “National Heart Lung and Blood Institute” y se evaluó la certeza de los resultados con GRADE. Además, se realizó un meta análisis de las medidas de asociación utilizando el Software Review Manager 5.4.1 de Cochrane. **Resultados:** Se identificaron 31 registros, de los cuales 4 fueron incluidos (n=1101). Estos estudios fueron realizados en Finlandia, China y Australia. El OR estimado combinado para la asociación positiva entre influenza A e infarto agudo de miocardio obtenido fue de 2,52 (95% IC 1,59 – 4), y en la asociación con influenza B, se obtuvo un OR de 4,78 (95% IC 1,57 - 14,61). El OR obtenido para la asociación con miocarditis fue de 5,23 (95% IC 1,00 – 27,32). **Conclusiones:** Se encontró evidencia de casi 5 veces el riesgo de sufrir infarto agudo de miocardio en aquellos que presentaron episodio previo de influenza B, y casi 3 con influenza A. Se requieren estudios longitudinales de mejor calidad para confirmar dicho hallazgo.

**Palabras clave:** Influenza, enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio, miocarditis.

## ABSTRACT

**Background:** Cardiovascular diseases represent important diagnoses that can become fatal if an early and adequate management is not carried out. Since 1930, a possible relationship between these events and influenza virus infection has been proposed. **Objectives:** To determine the association between cardiovascular diseases and previous infection by influenza virus. **Materials and methods:** A systematic review was carried out according to PRISMA. The electronic search was carried out in the databases of EMBASE, PubMed, Global Index Medicus, Google Scholar and Cochrane Library. The quality of the studies was verified using the standardized tool of the “National Heart Lung and Blood Institute” and the certainty of the results was assessed with GRADE. In addition, 2 meta-analysis of the association measures were performed using the Cochrane Software Review Manager 5.4.1. **Results:** 31 records were identified, of which 4 were included (n = 1101). These studies were conducted in Finland, China, and Australia. The estimated combined OR for the positive association between influenza A and acute myocardial infarction obtained was 2.52 (95% CI 1.59 - 4); and in the association with influenza B, an OR of 4.78 (95% CI 1.57-14.61). The OR obtained for the association with myocarditis was 5.23 (95% CI 1.00 - 27.32). **Conclusions:** Evidence of almost 5 times the risk of suffering acute myocardial infarction was found in those who had a previous episode of influenza B, and almost 3 with influenza A. Better quality longitudinal studies are required to confirm this finding.

**Key words:** Influenza, cardiovascular diseases, myocardial infarction, myocarditis.



## I. INTRODUCCIÓN

Durante la pandemia del SARS-COV 2, se dejó de lado muchas enfermedades respiratorias causadas por otros virus, como la influenza. La Organización Mundial de la Salud estima un aproximado de 1 000 millones de infectados por el virus de la influenza hasta la actualidad, siendo 3 a 5 millones los que generan una enfermedad severa y causando una mortalidad aproximada entre 300 000 a 500 000 (1). Entre los años 2018 y 2019 en EE. UU, se obtuvo una incidencia acumulada de hospitalización por influenza de 65,3 por 100 000 habitantes, similar a los periodos del 2014 al 2015 y 2016 al 2017. En este, el 92.6 % de los adultos hospitalizados y 55% de los niños hospitalizados presentaron una condición médica concomitante, tales como enfermedad cardiovascular, desordenes metabólicos, obesidad, enfermedad crónica pulmonar, asma y desórdenes neurológicos (2). Un dato importante es que la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en la temporada de influenza aumenta entre 2,3% - 6,3% (3).

Desde 1930, se ha especulado una relación entre mortalidad por causa cardiovascular y la infección por influenza (4). Fisiopatológicamente hablando, el virus de la influenza causa daño endotelial y es capaz de liberar tormenta de citoquinas, produciendo factor de necrosis tumoral (TNF), IL-6 e IL-1 $\beta$ . Además, es capaz de crear un estado protrombótico, puesto que dichas interleuquinas aumentan la expresión del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) (5).

En una revisión sistemática del 2015, realizada con 16 estudios de casos y controles, se encontró una asociación significativa entre infección respiratoria reciente por

influenza e infarto agudo de miocardio. En ese estudio, se calcularon los Odds ratio combinados entre infección por influenza, enfermedad similar a la influenza (Influenza like Illness - ILI) e infecciones respiratorias; y se halló que fue más probable haber padecido estas infecciones en días previos a un infarto agudo de miocardio con un OR combinado de 2,01 (5).

Existen múltiples estudios que avalan la asociación entre influenza y eventos cardiovasculares. Por ejemplo, un estudio realizado en Houston, Texas recolectó 1 884 985 pacientes con infarto agudo de miocardio; de los cuales, 9 885 pacientes tenían influenza y 11 485 tenían otras infecciones virales, siendo un total de 1,1% del total de pacientes evaluados (6). En ellos, se observó que los pacientes con influenza concomitante tuvieron mayor tasa de letalidad hospitalaria, mayor estancia hospitalaria, desarrollo de shock, falla respiratoria aguda, injuria renal aguda y una mayor tasa de transfusión sanguínea. Se concluyó que la infección por influenza se asocia con peores resultados en pacientes con infarto agudo de miocardio. Por otro lado, un estudio realizado en Miami, Florida observó que, de 4 285 641 pacientes con diagnóstico de alta de IMA, 12 830 tenían influenza concomitante. Los pacientes presentaron edades entre 62 y 85 años y tenían más comorbilidades que los que no tenían infección por influenza. El infarto agudo de miocardio sin elevación del ST estaba en el 90% de los casos, mientras que en los que no tenían influenza fue de 74% (7).

En otro estudio de serie de casos en Ontario, Canadá, un grupo de residentes mayores de 35 años en los que se encontró infección por diferentes virus respiratorios y se hospitalizaron por infarto agudo de miocardio en el intervalo del 2008 al 2015, se hallaron 364 casos de infarto agudo de miocardio, de los cuales

332 salieron positivos para influenza y sólo 20 se dieron dentro del intervalo de riesgo (7 días posteriores a la infección respiratoria). Se encontró mayor riesgo en los primeros 3 días post infección, en casos de influenza B, en pacientes mayores y en pacientes con primera hospitalización por infarto agudo de miocardio (8).

Se ha visto asociación entre infección por influenza y arritmias cardíacas. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo realizado en Houston, Texas en el 2019 se vio que hay una correlación significativa entre la alta actividad de la influenza y la incidencia de arritmias ventriculares que requirieron tratamiento de choque, en pacientes con implantes de desfibriladores cardíacos (9). Otro estudio realizado Taiwán en el 2016, indica que los pacientes con influenza no vacunados, se asocian con un riesgo significativamente mayor para desarrollar fibrilación auricular (FA), con un Odds ratio de 1,18 ( $p=0,03$ ). Mientras que, en los pacientes vacunados, pero sin infección, el riesgo de fibrilación auricular fue significativamente menor con un Odds ratio de 0,88 ( $p<0,001$ ). Finalmente, los pacientes vacunados que tuvieron la infección, tuvieron un Odds ratio similar a los pacientes que no tenían infección ni vacuna, con un Odds ratio de 1,14 ( $p=0,21$ ). Se concluye que la infección por influenza se asocia significativamente al desarrollo de FA, con un aumento del 18% en el riesgo, el cual se puede reducir con la vacunación (10).

Adicionalmente, se han hecho varios reportes sobre la miocarditis e influenza a lo largo de los años. El diagnóstico clínico de miocarditis, basado en síntomas, enzimas cardíacas elevadas y ecocardiografía se ha reportado entre 0,4% - 13% de pacientes hospitalizados con influenza documentada. (11) Se tiene estudios sobre la epidemia de la influenza asiática de 1957, donde se obtuvo estudios histopatológicos donde se demostró desde miocarditis focal a difusa en 39% de

casos. (12) En un estudio japonés sobre la epidemia de la Influenza A (H3N2) entre 1998 y 1999 se evaluó a 96 pacientes con influenza confirmado y se estudió la cadena ligera de miosina sérica I (MLC-I) como marcador de daño miocárdico, del cual 11 pacientes (11,4%) presentaron MLC-I elevado. (13) En Japón, se hizo un contraste entre el periodo de la epidemia de la Influenza A (H1N1) del 2009 al 2010 con la siguiente temporada de influenza del 2010 al 2011. Se observó que durante la temporada del 2009 al 2010, la incidencia de miocarditis en el periodo de pandemia fue mayor que durante la temporada del 2010 al 2011, 25 pacientes versus 4 pacientes y se demostró la alta prevalencia de enfermedad fulminante (17/29, 59%) en pacientes con miocarditis e influenza. (14)

La afectación pericárdica en el contexto de influenza también ha sido descrita como complicación, incluyendo taponamiento cardíaco en algunos reportes de casos (15); sin embargo, existen pocas investigaciones al respecto y quizá sea una afectación subdiagnosticada.

En la relación de influenza con pericarditis, se encontraron 2 casos reportados en el 2016 (16) y 2019 (17); además, se reportó un caso asociado al uso de la vacuna contra influenza en el 2018 (18). En un estudio en Japón, en el que se evaluaron 102 participantes del 2014 al 2017, solo se reportaron 2 casos de pericarditis como complicación debido a infección por influenza confirmado mediante un hisopado nasal (19).

Es conocido el efecto de aumentar la morbilidad y las complicaciones de pacientes con insuficiencia cardíaca e infección por influenza. En un estudio de cohortes se demostró un aumento en hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca durante la temporada de influenza (20). En un meta análisis del 2020 que involucró 6 estudios

de cohortes considerando 179 158 pacientes se concluyó que la vacunación de influenza estaba asociada con una disminución de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (21).

La última revisión sistemática que analizaba una posible relación entre infección por influenza y efectos cardiovasculares fue en 2015 (5). Poco a poco se está dando a conocer más en la comunidad médica esta relación; sin embargo, en los últimos años, han surgido estudios recientes que requieren ser evaluados.

## **II. OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Determinar la asociación entre enfermedades cardiovasculares y la infección por el virus de la influenza.

### **Objetivos específicos:**

1. Determinar la asociación entre infarto agudo de miocardio y la infección por virus de la influenza.
2. Determinar la asociación entre fibrilación auricular y la infección por virus de la influenza.
3. Determinar la asociación entre pericarditis y la infección por virus de la influenza.
4. Determinar la asociación entre insuficiencia cardíaca y la infección por virus de la influenza.
5. Determinar la asociación entre miocarditis y la infección por virus de la influenza.

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **Diseño de estudio:**

El presente estudio es una revisión sistemática de acuerdo a PRISMA (anexo 3) con posterior meta análisis centrado en la asociación entre enfermedades cardiovasculares y la infección de influenza confirmada por laboratorio. No se aplicó ninguna restricción sobre la temporalidad. No se limitó la búsqueda de ningún idioma. A la vez, se examinaron las referencias de los estudios incluidos y las revisiones sistemáticas anteriores sobre el tema para incluir publicaciones relevantes.

El protocolo fue registrado en la plataforma de SIDISI con el número de registro 205582 y la versión en inglés se encuentra en MedRxiv (54).

#### **Criterios de elegibilidad:**

Se incluyeron estudios de casos y controles, de cohortes, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, sin restricción de idioma ni de fecha. Dichos estudios debían presentar pacientes mayores de 18 años infectados por cualquier serotipo del virus influenza que posteriormente presentaron complicaciones cardiovasculares.

El diagnóstico de influenza puede haber sido hecho por pruebas serológicas o por cualquier test microbiológico: cultivo viral, prueba rápida de detección de antígeno, reacción en cadena de la polimerasa transcripción reversa (RT-PCR), ensayos de inmunofluorescencia y ensayos moleculares de detección rápida.

Se entiende por complicaciones cardiovasculares como elevación de troponinas, CPK-MB, pro-BNP, cambios en EKG, infarto agudo de miocardio, taponamiento cardíaco, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas.

Se excluyeron estudios ecológicos, reportes de casos, estudios transversales, serie de casos, cartas al editor, revisiones narrativas, estudios duplicados y estudios sin texto completo. Además, se excluyeron estudios que incluyan gestantes, animales o población pediátrica, estudios con referencia a vacunación para influenza, pacientes sin confirmación de influenza o enfermedad cardiovascular.

#### **Estrategia de Búsqueda:**

Se hizo una búsqueda electrónica el 1 de febrero del 2021 en las bases de datos EMBASE, PubMed, Google Scholar, Cochrane Library y Global Index Medicus con el fin de cubrir literatura en idioma distinto al inglés. Nuestra estrategia de búsqueda fue usar términos libres y términos estandarizados (ej. MESH), como Influenza, Enfermedades cardiovasculares, Infarto agudo de miocardio, Fibrilación auricular, Insuficiencia cardíaca, Pericarditis y Miocarditis. No hubo restricción de idioma ni de fecha de publicación. Los términos de búsqueda utilizados se detallan en la tabla 1.

#### **Proceso de selección:**

Los resultados de búsqueda se exportaron a la aplicación web Rayyan (23), donde los 4 autores eliminaron los duplicados y eligieron los estudios respetando los criterios ya descritos. La aplicación se usó tanto para la selección evaluando título y resumen, como para la fase de revisión de texto completo.



Posteriormente, se levantó el ciego y los desacuerdos se resolvieron mediante una discusión hasta llegar a un acuerdo y se detalló la razón de la selección o exclusión de los estudios en una hoja de Microsoft Excel 2019.

El número de estudios en cada fase fue guardado y expuesto mediante un diagrama de flujo PRISMA, como se puede observar en la figura 1.

### **Análisis de datos:**

Realizamos una síntesis narrativa de la evidencia encontrada dividida en las siguientes secciones, detalles del estudio, metodología del estudio y resultados, como se puede apreciar en la tabla 2.

El análisis estadístico se realizó en el Software Review Manager 5.4.1 de Cochrane. Se estimaron los datos necesarios para el cálculo de OR crudos y se reportaron los OR ajustados y el grupo de variables para los cuales controla. Se realizó el meta análisis de la medida de asociación razón de momios (OR) para llegar a un estimado combinado. El método para calcular el estimado combinado para todos los resultados fue el modelo de efectos aleatorios. Debido a que los estudios presentaban resultados separados para influenza A e influenza B, generamos 2 meta análisis en base a ello, como se puede observar en los gráficos 1 y 2.

La heterogeneidad entre estudios fue evaluada comparando las características metodológicas de los estudios incluidos, visualmente buscando signos de heterogeneidad en el forest plot. Adicionalmente, se evaluó de forma cuantificada usando el  $I^2$  siguiendo la guía de Cochrane (25).

Por otro lado, el sesgo de publicación no se evaluó con el “funnel plot”, ya que no alcanzamos el número propuesto en el protocolo de más de diez estudios.

### **Riesgo de sesgo:**

Evaluamos el riesgo de sesgo utilizando la herramienta “National Heart Lung and Blood Institute” (NHLBI) (24) para estudios caso-control. Se realizó esta evaluación a cada uno de los estudios seleccionados, al ser todos del mismo tipo.

Según esta herramienta de evaluación, la calidad de un estudio puede ser buena, regular o muy baja. Esta herramienta tiene 12 preguntas que se pueden responder como "sí", "no", "no se aplica", "no se puede determinar" o "no se informa", ayudándolo así al investigador a determinar el potencial riesgo de sesgo de cada estudio.

### **Evaluación de certeza**

Utilizamos la tabla GRADE (53) para la evaluación de certeza de los resultados obtenidos de los estudios analizados.

## **IV. RESULTADOS**

### **Selección de estudios:**

De las 4 955 publicaciones identificadas en las 5 bases de datos, 770 publicaciones fueron duplicadas; con lo cual, quedaron 4 185 para revisión como se puede apreciar en la figura 1.

La primera revisión fue centrada en los títulos y resúmenes mediante el uso de la aplicación web Rayyan; en la cual, se excluyeron 4 046 estudios y quedaron 139 para la posterior discusión en pares. En la fase de revisión de texto completo se excluyeron 108 estudios, cuyos motivos fueron colocados en una hoja de Microsoft Excel 2019. Quedando así 31 publicaciones.

Se extrajeron datos de los 31 estudios seleccionados; los cuales, fueron ubicados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2019 con las subdivisiones de detalles del estudio, metodología del estudio y resultados. Entre los 31 estudios, se encontraron 15 sin grupo control, 5 cumplían criterios de exclusión, 3 fueron revisiones sistemáticas, 3 tenían un diseño de estudio incorrecto para el meta análisis y 1 consideraba influenza no confirmada por laboratorio. Es así que para este meta análisis quedamos con 4 estudios; de los cuales, 1 es la actualización del otro. Por ello, podemos evidenciar los datos extraídos de 3 de ellos en la tabla 2.

### **Riesgo estimado:**

El OR estimado combinado para infarto agudo de miocardio asociado a influenza A obtenido fue de 2,52 con IC al 95% de 1,59 a 4,00 y para influenza B fue de 4,78 con IC al 95% de 1,57 a 14,61 (n=811).

En el estudio de Karjalainen et.al. (51) de 1980 se calculó un OR de 5,23 con IC al 95% de 1,00 a 27,32 de la asociación de influenza con miocarditis.

En el caso del estudio de Guan et. al. (46) del 2008, se obtuvo un OR de 3,27 con IC al 95% de 1,45 a 7,38 para la asociación de influenza A e IMA, y con influenza B de 17,18 con IC al 95% de 7,77 a 38,0.

En el estudio de Guan et. al. (43) del 2012 tuvimos un OR de 3,14 con IC al 95% de 1,63 a 6,07 para la asociación de influenza A e IMA, y con influenza B de 7,58 con IC al 95% de 4,26 a 13,48.

Por último, el estudio de MacIntyre et. al. (27) del 2013 obtuvo un OR de 2,03 con IC al 95% de 1,06 a 3,90 para la asociación de influenza A con IMA, y con influenza B, de 2,37 con IC al 95% de 0,72 a 7,78.

Interpretamos el valor del  $I^2$  en 0% para influenza A como heterogeneidad no importante y 66% para influenza B como heterogeneidad sustancial.

### **Riesgo de Sesgo:**

En los 4 estudios a evaluar, determinamos que el estudio Karjalainen et. al. (51) es de muy baja calidad debido a que no reporta claramente la pregunta de investigación ni el objetivo; además, presentó negatividad en 3 ítems de la evaluación de calidad, entre ellos, los autores no incluyeron una justificación del tamaño de muestra, los evaluadores de exposición/riesgo no estaban cegados al estado de caso o control de los participantes, y no midieron ni ajustaron estadísticamente las posibles variables de confusión clave en los análisis.

Por otro lado, ambos estudios de Guan et. al. (43, 46) los calificamos como de buena calidad, ya que estos cuentan solo con negatividad en 2 ítems de evaluación de calidad, entre ellos, los autores no incluyeron una justificación del tamaño de muestra y cuando se seleccionaron menos del 100 por ciento de los casos y/o controles elegibles para el estudio, estos no se seleccionaron al azar entre los elegibles.

En cuanto al estudio de MacIntyre et. al. (27) lo calificamos como regular calidad, ya que presentó negatividad en 3 ítems, entre ellos los autores no incluyeron una justificación del tamaño de muestra, los evaluadores de exposición/riesgo no estaban cegados al estado de caso o control de los participantes y cuando se seleccionaron menos del 100 por ciento de los casos y/o controles elegibles para el estudio, estos no se seleccionaron al azar entre los elegibles.

La evaluación de la calidad de los estudios se encuentra en la tabla del anexo 1.

### **Certeza de la evidencia**

Se realizó una evaluación de certeza de los resultados con la herramienta de GRADE (53), obteniéndose una certeza moderada para la asociación entre influenza A e IMA y baja para influenza B (anexo 2 y 3).

## V. DISCUSIÓN

El OR estimado combinado para la asociación positiva entre influenza A e infarto agudo de miocardio obtenido fue de 2,52 con IC al 95% de 1,59 a 4, y en la asociación con influenza B, se obtuvo un OR de 4,78 con IC al 95% de 1,57 a 14,61, siendo estas fuertes y significativas.

Se analizó por separado el estudio de Karjalainen et.al. (51) de 1980, ya que en este comentan la asociación de influenza con miocarditis a diferencia de los estudios evaluados en los meta análisis. El OR obtenido en este estudio fue 5,23 con IC al 95% de 1,00 a 27,32.

Por el resultado del estudio de Karjalainen et. al. (51), la asociación de este sería no significativa. Al igual que en el estudio de Greaves et. al. (45), en el que se demostró que la prevalencia de miocarditis durante la infección aguda por influenza es sustancialmente menor de lo que se pensaba anteriormente.

El estudio de Guan et. al. (43) del 2012, contiene la data del estudio de Guan et. al. (46) del 2008, ya que es una actualización del mismo. Debido a ello, se decidió no incluir el estudio de 2008 para evitar duplicación de data en el meta análisis. Es así que, obtuvimos un OR de 3,14 con IC al 95% de 1,63 a 6,07 para la asociación de influenza A e IMA, y con influenza B de 7,58 con IC al 95% de 4,26 a 13,48. A la vez, identificamos que el estudio de Guan et. al. (43) reporta distintos OR de modelos ajustados para variables demográficas, bioquímicas, de factores de riesgo para enfermedad coronaria y de anticuerpos para agentes infecciosos, donde el efecto aumenta y se mantiene significativo, como se observa en la tabla 2. Dado

que en los otros estudios no se reportan datos individuales, no pudimos obtener estimados ajustados.

En el estudio de MacIntyre et. al. (27) del 2013 calculamos un OR de 2,03 con IC al 95% de 1,06 a 3,90 para la asociación de influenza A con IMA, y con influenza B de 2,37 con IC al 95% de 0,72 a 7,78.

La heterogeneidad encontrada en este estudio fue no importante para la asociación con influenza A y sustancial para influenza B. Esto podría ser debido a la diferencia en el tamaño muestral y en el criterio diagnóstico más específico en el caso del estudio de MacIntyre et. al. (27), como se evidencia en la tabla 2. Por otro lado, la certeza obtenida con la herramienta de GRADE (53) fue moderada para la asociación entre influenza A e IMA y baja para influenza B; lo cual, podría ser explicado por los sesgos de selección y medición encontrados en los estudios y la heterogeneidad sustancial obtenida en el caso de la asociación con influenza B. Todos los estudios incluidos son observacionales, lo cual también influye en ello.

En cuanto a las revisiones sistemáticas anteriores realizadas, encontramos la de Warren-Gash et. al.(36), realizada en el 2009, en la que menciona que los estudios estadísticamente más poderosos, entre ellos los realizados en grandes bases de datos de atención primaria, pudieron demostrar que el aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio después de una infección respiratoria era transitorio. Por otra parte, cuatro estudios de casos y controles examinaron la exposición a la influenza analizando muestras de suero para detectar anticuerpos contra la influenza en muestras pareadas de pacientes agudos y convalecientes. De los cuales, solo el estudio de Guan et. al. (46) del 2008 informó un OR muy significativo para los

anticuerpos IgG contra la influenza A (OR 3,27 con IC del 95% de 1,45–7,38) e influenza B (OR 17, 2 con IC del 95% de 7,7–38,0) en casos de infarto agudo de miocardio en comparación con controles. En cuanto al meta análisis llevado a cabo con 2 ensayos controlados aleatorios, no se observó ningún efecto significativo de la vacunación contra la influenza (OR de 0,85 con IC del 95% de 0,44–1,64) para el resultado de infarto agudo de miocardio.

La revisión sistemática de Estabragh et. al. (38), realizada en el 2012, menciona que la mortalidad cardiovascular aumenta durante las epidemias de influenza en pacientes con enfermedad arterial coronaria preexistente y se ha demostrado que las tasas de infarto de miocardio aumentan particularmente después de los brotes de influenza. Además, se ha demostrado que la mortalidad cardiovascular se reduce con la vacunación contra la influenza, que debe ofrecerse a todos los pacientes con enfermedades cardiovasculares.

El meta análisis realizado por Barnes et. al (5) el 2015, que relaciona infarto agudo de miocardio (IMA) e influenza virus (IV), concluye en una asociación significativa entre ambos, sobre todo cuando es “influenza-like illness” (ILI). En el caso de influenza confirmada por laboratorio, no evidencia una asociación significativa con IMA; refiere que esto probablemente se debe por la disminución de su poder estadístico por la baja cantidad de estudios y las limitaciones técnicas de las herramientas diagnósticas. Esta premisa nos incentivó a utilizar la confirmación por laboratorio de influenza como criterio de inclusión.

En cuanto a las teorías de cómo la infección por el virus de influenza puede conllevar a enfermedades cardiovasculares, se comenta la hipótesis de que el virus



de influenza puede generar un considerable aumento de riesgo de infarto agudo de miocardio a través de múltiples mecanismos, como taquicardia, hipoxia, liberación de citoquinas y provocar un estado protrombótico (48). Asimismo, da como resultado una activación inmune celular agresiva y rápida, y la respuesta resultante de citoquinas. Los estudios de Pizzini et. al. (41), Blackburn et. al. (40), Cardoso et. al. (7) y Chow et. al. (42) apoyan esta hipótesis, refiriendo que la respuesta inmune sistémica puede promover la actividad de células inflamatorias y enzimas proteolíticas dentro de las lesiones ateroscleróticas; asimismo, promueve el estrés oxidativo llevando a consecuencias hemodinámicas y a un estado protrombótico con incremento de la actividad plaquetaria, fibrinólisis disminuida y endotelio anormal. La unión de estos factores puede contribuir a un estado procoagulatorio, promoviendo la rotura de las placas ateroscleróticas y dando así un IMA tipo I (40, 41, 42). De igual manera, refieren que podría contribuir a un IMA tipo II por el incremento de la demanda metabólica reflejado en taquicardia, gasto cardíaco elevado y aumento de respuesta inflamatoria; y disminución de suministros al miocardio, observándose diástole corta, hipoxemia e hipotensión (7).

A la vez, Ito et. al. (19), refiere que las alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas pueden reflejar deterioro del manejo del calcio intracelular, que puede verse agravado por la activación o liberación de citoquinas inflamatorias, o por una disfunción mitocondrial transitoria inducida por hipoxia. Una alteración es el IMA con ST elevado y con ST no elevado; sin embargo, existe una teoría de mayor relación de infección por influenza con ST no elevado. En un estudio de biomarcadores en pacientes con IMA se halló que los que presentaban ST elevado tenían valores medios significativamente más altos de PCR-h, recuento de glóbulos

blancos, ferritina e interleucina-6 que aquellos con ST no elevado, mientras que el único biomarcador con niveles más altos en los pacientes con ST no elevado era un grupo de ligando de diferenciación 40 (CD40L). El CD40L es fundamental para las respuestas de las células T durante la infección por influenza, indica inestabilidad aterosclerótica, puede mediar la interacción de neutrófilos y plaquetas en el SICA y, por lo tanto, sugiere un vínculo hipotético entre la influenza y ST no elevado (52).

Entre los estudios revisados en el presente estudio, encontramos el de Foster et. al. (26), que menciona una asociación entre influenza concurrente e IMA estadísticamente significativa, para todos los grupos de edad mayores de 65 años y en este grupo el riesgo atribuible aumentó con la edad.

El estudio ecológico de Warren-Gash et. al. (30) refiere ser el primer estudio que examina la asociación consistente entre la influenza estacional y hospitalizaciones y muertes asociadas a IMA en 2 entornos diferentes, ajustando variables ambientales. En ambos casos, se encontró una fuerte asociación; al igual que en el estudio de Pearce et. al. (50), en el que demuestran que hay asociación espacial entre las tasas de morbilidad poblacional de influenza e IMA que sigue siendo significativa incluso al ajustar las variables.

En el estudio de Lichenstein et. al. (33) se demostró que en periodos de al menos 4 semanas en los que más del 85% de la población presentaba influenza, se presentaban más casos de hospitalizaciones y muertes a causa de eventos relacionados a enfermedad isquémica cardíaca, mayormente en pacientes mayores

de 65 años. Debido a que no se trataba de influenza confirmada por laboratorio no se pudo continuar con este estudio en el meta análisis.

En la cohorte retrospectiva de Upshur et. al. (35) indican que los ingresos hospitalarios por enfermedad pulmonar crónica y neumonía en la población anciana de Ontario estaban fuertemente correlacionados con la presencia del virus de la influenza circulante; sin embargo, no existió una relación convincente para los ingresos por insuficiencia cardíaca congestiva.

En el estudio de Vejpongsa et. al. (6), los pacientes con IMA y con influenza u otras infecciones respiratorias virales tenían ciertas características como presentar mayor edad, mayor proporción de mujeres y comorbilidades, como insuficiencia cardíaca sistólica, arritmia auricular, enfermedad obstructiva crónica y enfermedad renal crónica. Concluyeron que prevenir y tratar la infección aguda por influenza típicamente mejora los resultados en la población general y, por lo tanto, puede reducir la incidencia de eventos cardiovasculares agudos.

Ludwig et. al. (37) presenta que entre la población estudiada con infección por influenza confirmada por laboratorio aproximadamente el 25% tenía evidencia de elevación de biomarcadores cardíacos, como troponina I y CPK-MB,  $\leq 30$  días después de la prueba de influenza positiva, mayormente dentro de los 3 primeros días.

Mohammad et. al. (39) hallaron que las semanas con más casos notificados de influenza se asociaron a mayor incidencia de infarto agudo de miocardio.

Según Yap et. al. (44), el número mensual de ingresos hospitalarios debido a la insuficiencia cardíaca aumentó exponencialmente con el aumento de la actividad

total mensual de la influenza ( $p < 0.0001$ ). Para la insuficiencia cardíaca, la primavera y el invierno tuvieron significativamente más admisiones, mientras que el verano y el otoño tuvieron menos admisiones. Este estudio sugiere que la carga de la enfermedad por influenza es significativa y es una causa importante de hospitalización entre los pacientes mayores.

En el estudio de Kwong et. al. (8) mencionan que las tasas de incidencia de infarto agudo de miocardio dentro de los 7 días posteriores a la detección de influenza A e influenza B fueron 5,17 (95% IC de 3,02 a 8,84) y 10,11 (IC del 95% de 4,37 a 23,38), respectivamente.

Wang et. al. (31) muestran indicios de complicaciones cardíacas en las pacientes hospitalizados en estado crítico por influenza H7N9 y pH1N1, reportando la incidencia de eventos cardíacos del 70,8% y del 45,5% en los grupos respectivamente. En ambos grupos, la mayoría de las complicaciones cardíacas se detectaron entre 6 y 14 días después del inicio de los síntomas de influenza, siendo los primeros cuatro días tras el inicio de la ventilación mecánica donde se encontraron mayor incidencia de complicaciones cardíacas.

En el estudio de Song et. al. (34), el grupo con eventos cardiovasculares (ECV) tuvo una prevalencia significativamente mayor de uso de ventilador (33% vs. 8%;  $p = 0,041$ ), y una duración significativamente mayor de estadía en UCI (mediana, 15 vs. 2 días;  $p = 0,001$ ) y duración de la hospitalización (mediana, 23 vs. 6 días;  $p = 0,025$ ) que el grupo sin ECV. Además, el grupo con ECV tuvo una tasa de mortalidad hospitalaria significativamente mayor (33% frente a 5%;  $p = 0,010$ ) y

una tasa de mortalidad cardíaca intrahospitalaria (17% frente a 0%;  $p = 0,001$ ) que el grupo sin ECV.

El estudio Fagnoul et. al. (32) revisa los cambios hemodinámicos y ecocardiográficos en pacientes críticos con infección grave por gripe A (H1N1). La disfunción del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo se produjo con frecuencia en pacientes con infección grave por H1N1 sin asociación con los antecedentes del paciente, las condiciones ventilatorias o el estado hemodinámico. Así como este estudio, el estudio de Brown et. al. (29) también evidenció que los pacientes críticamente enfermos con infección por H1N1 presentaron alta prevalencia de dilatación del ventrículo derecho e insuficiencia cardíaca derecha. Estos resultados confirman que la infección por el virus H1N1 se asocia a eventos sistémicos no sospechados por la evaluación clínica o la monitorización habitual.

En cuanto a la mortalidad, el estudio de Chacko et. al. (47) menciona que la presencia de lesión, disfunción del miocardio y niveles más altos de troponina se asocian a mayor probabilidad de muerte. De igual manera, en el estudio multicéntrico retrospectivo de Gao et. al. (49) se encontró una alta proporción (63,2%) de lesión cardíaca en pacientes hospitalizados con infección viral por influenza A (H7N9), asociada con mayor riesgo de mortalidad durante la hospitalización.

En general, se realizó una estrategia de búsqueda transparente, sin hacer distinción de idioma o periodo de tiempo. Además, se seleccionaron estudios incluyendo solo pacientes mayores de 18 años y excluyendo pacientes gestantes, a comparación de

otros estudios que no realizaron estas distinciones. Esto para disminuir cualquier factor que pueda variar el resultado.

Los criterios de exclusión e inclusión de este estudio nos permiten tener mayor precisión con respecto al análisis a realizar; sin embargo, debido a la especificidad de los mismos no logramos encontrar nuevos estudios a incluir desde el último meta análisis del año 2015.

Este proyecto de investigación es el primer meta análisis que tengamos conocimiento en asociar influenza confirmada por laboratorio y enfermedades cardiovasculares. Es debido a esto que encontramos una cantidad baja de estudios dentro de las principales limitaciones, ya que la mayoría se enfoca en “influenza like illness” (ILI).

Por otro lado, al solo incluir un estudio que muestra asociación con miocarditis, no logramos realizar un meta análisis con este evento cardiovascular. A la vez, los estudios de Guan et. al., 2012 (46) y MacIntyre et. al., 2013 (27) reportaban la exposición a influenza A y B por separado; por lo cual, se decidió realizar dos meta análisis.

Pese al bajo nivel de certeza, la asociación encontrada fue fuerte y significativa. Dada la creciente accesibilidad a la vacuna contra la influenza y su beneficio demostrado, nuestro estudio aporta evidencia para recomendar su uso, sobre todo en pacientes adultos mayores o con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

En el estudio de MacIntyre et. al. (27) confirman que la vacunación contra la influenza fue significativamente protectora contra el IMA, estimando una

efectividad de la vacuna del 45% (95% IC, 15% a 65%). Es por ello que sugerimos la vacunación como medida preventiva.

Ante las limitaciones expuestas y como se evidencia con el número de estudios incluidos en este meta análisis, existe la necesidad de realizar estudios longitudinales de influenza confirmada por laboratorio para un mejor control de las limitaciones encontradas en los estudios primarios de este meta análisis.

## VI. CONCLUSIONES

- Se determinó una asociación positiva fuerte y significativa entre infección por influenza A y B e infarto agudo de miocardio; sin embargo, se evidenció mayor riesgo en el caso de influenza B.
- La asociación entre influenza y miocarditis no fue significativa.
- Al no encontrarse literatura específicamente con desenlace combinado de enfermedades cardiovasculares, no se pudo determinar la asociación de las mismas con infección por virus de la influenza.
- No se encontró literatura para determinar la asociación entre infección por virus de la influenza y pericarditis, ni para insuficiencia cardíaca, ni para fibrilación auricular.
- La puntuación GRADE (53) mostró una certeza moderada y baja para nuestros resultados de asociación entre infarto agudo de miocardio e infección por influenza A y B, respectivamente.
- Se requieren estudios longitudinales de mejor calidad para confirmar dicho hallazgo.

### **Fuentes de financiamiento:**

El presente estudio no recibió ninguna fuente de financiamiento.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seasonal influenza reviews. World Health Organization [Internet]. 2019 Aug 20; Available from: [https://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/updates/GIP\\_surveillance\\_summary\\_reviews\\_archives/en/](https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/GIP_surveillance_summary_reviews_archives/en/)
2. Xu X, Blanton L, Elal AI, et al. Update: Influenza Activity in the United States During the 2018–19 Season and Composition of the 2019–20 Influenza Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68:544–551.
3. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiology* [Internet]. 2016 Jun 1;1(3):274.
4. Collins, Selwyn D. Excess Mortality from Causes Other than Influenza and Pneumonia during Influenza Epidemics. *Public Health Reports (18961970)* [Internet]. 1932;47(46):2159–79.
5. 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 Nov;101(21):1738-47.
6. Vejpongsa P, Kitkungvan D, Madjid M, Charitakis K, Anderson HV, Arain S, Balan P, Smalling RW, Dhoble A. Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Influenza and Other Viral Respiratory Infections. *Am J Med*. 2019 Oct;132(10):1173-1181.
7. Cardoso R, Rivera M, Czarny MJ, Knijnik L, Fernandes A, Blumenthal RS, Hasan RK, Schulman SP. In-Hospital Management and Outcomes of Patients

- with Acute Myocardial Infarction and Influenza. *Am J Cardiol*. 2020 Mar 15;125(6):840-844.
8. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, Katz K, Ko DT, McGeer AJ, McNally D, Richardson DC, Rosella LC, Simor A, Smieja M, Zahariadis G, Gubbay JB. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):345-353
  9. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Safavi-Naeini P, Razavi M, Miller CC. Effect of High Influenza Activity on Risk of Ventricular Arrhythmias Requiring Therapy in Patients with Implantable Cardiac Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillators. *The American Journal of Cardiology [Internet]*. 2019 Jul;124(1):44–50.
  10. Chang T-Y, Chao T-F, Liu C-J, Chen S-J, Chung F-P, Liao J-N, et al. The association between influenza infection, vaccination, and atrial fibrillation: A nationwide case-control study. *Heart Rhythm [Internet]*. 2016 Jun;13(6):1189–94.
  11. Karjalainen J, Nieminen MS, Heikkilä J. Influenza A1 Myocarditis in Conscripts. *Acta Medica Scandinavica [Internet]*. 2009 Apr 24;207(1-6):27–30.
  12. Oseasohn R, Adelson L, Kaji M. Clinicopathologic Study of Thirty-Three Fatal Cases of Asian Influenza. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 1959 Mar 12;260(11):509–18.
  13. Kaji M., Kuno H., Turu T., Sato Y., Oizumi K. Elevated Serum Myosin Light Chain I in Influenza Patients. *Internal Medicine [Internet]*. 2001;40(7):594–7.

14. Ukimura A, Ooi Y, Kanzaki Y, Inomata T, Izumi T. A national survey on myocarditis associated with influenza H1N1pdm2009 in the pandemic and postpandemic season in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. 2013;19(3):426–31.
15. Mamas MA, Nair S, Fraser D. Cardiac tamponade and heart failure as a presentation of influenza. *Experimental and clinical cardiology* [Internet]. 2007;12(4):214–6.
16. Van Diepen KM, de Almeida CL, Kam AJ. An Interesting Case of Viral Pericarditis. *Pediatric Emergency Care* [Internet]. 2016 May;32(5):323–5.
17. Spoto S, Valeriani E, Locorriere L, Anguissola GB, Pantano AL, Terracciani F, et al. Influenza B virus infection complicated by life-threatening pericarditis: a unique case-report and literature review. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Jan 10;19(1).
18. Mei R, Raschi E, Poluzzi E, Diemberger I, De Ponti F. Recurrence of pericarditis after influenza vaccination: a case report and review of the literature. *BMC Pharmacology and Toxicology* [Internet]. 2018 May 5;19(1).
19. Ito T, Akamatsu K, Ukimura A, Fujisaka T, Ozeki M, Kanzaki Y, Ishizaka N. The Prevalence and Findings of Subclinical Influenza-associated Cardiac Abnormalities among Japanese Patients. *Intern Med*. 2018 Jul 1;57(13):1819-1826.
20. Sandoval C., Walter S. D., Krueger P., Smieja M., Smith A., Yusuf S., et al. Risk of hospitalization during influenza season among a cohort of patients with congestive heart failure. *Epidemiology and Infection* [Internet]. 2006 Aug 29;135(4):574–82.

21. Rodrigues BS, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ, Caldeira D. Influenza vaccination in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* [Internet]. 2019 Aug 23;106(5):350–7.
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* [Internet]. 2009 Jul 21;6(7): e1000097.
23. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
24. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH [Internet]. Nih.gov. 2019. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
25. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones [Internet]. ; Available from: [https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual\\_cochrane\\_510\\_web.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual_cochrane_510_web.pdf)
26. Foster ED, Cavanaugh JE, Haynes WG, Yang M, Gerke AK, Tang F, Polgreen PM. Acute myocardial infarctions, strokes and influenza: seasonal and pandemic effects. *Epidemiol Infect.* 2013 Apr;141(4):735-44.
27. MacIntyre CR, Heywood AE, Kovoov P, Ridda I, Seale H, Tan T, Gao Z, Katelaris AL, Siu HW, Lo V, Lindley R, Dwyer DE. Ischaemic heart disease, influenza and influenza vaccination: a prospective case control study. *Heart.* 2013 Dec;99(24):1843-8.

28. Han J, Mou Y, Yan D, Zhang YT, Jiang TA, Zhang YY, Zhou YJ, Sun ZW, Jiang DM, Chen Y, Liang WF, Li LJ. Transient cardiac injury during H7N9 infection. *Eur J Clin Invest.* 2015 Feb;45(2):117-25.
29. Brown SM, Pittman J, Miller Iii RR, Horton KD, Markewitz B, Hirshberg E, Jones J, Grissom CK. Right and left heart failure in severe H1N1 influenza A infection. *Eur Respir J.* 2011 Jan;37(1):112-8.
30. Warren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A, Leung GM, Lo SV, Wong CM, Ellis J, Pebody R, Smeeth L, Cowling BJ. Circulating influenza virus, climatic factors, and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong. *J Infect Dis.* 2011 Jun 15;203(12):1710-8.
31. Wang J, Xu H, Yang X, Zhao D, Liu S, Sun X, Huang JA, Guo Q. Cardiac complications associated with the influenza viruses A subtype H7N9 or pandemic H1N1 in critically ill patients under intensive care. *Braz J Infect Dis.* 2017 Jan-Feb;21(1):12-18.
32. Fagnoul D, Pasquier P, Bodson L, Ortiz JA, Vincent JL, De Backer D. Myocardial dysfunction during H1N1 influenza infection. *J Crit Care.* 2013 Aug;28(4):321-7.
33. Lichenstein R, Magder LS, King RE, King JC Jr. The relationship between influenza outbreaks and acute ischemic heart disease in Maryland residents over a 7-year period. *J Infect Dis.* 2012 Sep 15;206(6):821-7.
34. Song BG, Wi YM, Lee YJ, Hong CK, Chun WJ, Oh JH. Clinical features in adult patients with in-hospital cardiovascular events with confirmed 2009 Influenza A (H1N1) virus infection: comparison with those without in-hospital cardiovascular events. *J Chin Med Assoc.* 2012 Sep;75(9):435-41.

35. Upshur RE, Knight K, Goel V. Time-series analysis of the relation between influenza virus and hospital admissions of the elderly in Ontario, Canada, for pneumonia, chronic lung disease, and congestive heart failure. *Am J Epidemiol.* 1999 Jan 1;149(1):85-92.
36. 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 Oct;9(10):601-10.
37. Ludwig A, Lucero-Obusan C, Schirmer P, Winston C, Holodniy M. Acute cardiac injury events  $\leq 30$  days after laboratory-confirmed influenza virus infection among U.S. veterans, 2010-2012. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015 Sep 30; 15:109.
38. Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 10;167(6):2397-403.
39. Mohammad MA, Tham J, Koul S, Rylance R, Bergh C, Erlinge D, Fröbert O. Association of acute myocardial infarction with influenza: A nationwide observational study. *PLoS One.* 2020 Aug 6;15(8): e0236866.
40. Blackburn R, Zhao H, Pebody R, Hayward A, Warren-Gash C. Laboratory-Confirmed Respiratory Infections as Predictors of Hospital Admission for Myocardial Infarction and Stroke: Time-Series Analysis of English Data for 2004-2015. *Clin Infect Dis.* 2018 Jun 18;67(1):8-17.
41. Pizzini A, Burkert F, Theurl I, Weiss G, Bellmann-Weiler R. Prognostic impact of high sensitive Troponin T in patients with influenza virus infection: A retrospective analysis. *Heart Lung.* 2020 Jan-Feb;49(1):105-109.

42. Chow EJ, Rolfes MA, O'Halloran A, Anderson EJ, Bennett NM, Billing L, Chai S, Dufort E, Herlihy R, Kim S, Lynfield R, McMullen C, Monroe ML, Schaffner W, Spencer M, Talbot HK, Thomas A, Yousey-Hindes K, Reed C, Garg S. Acute Cardiovascular Events Associated With Influenza in Hospitalized Adults: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med.* 2020 Oct 20;173(8):605-613.
43. Guan X, Yang W, Sun X, Wang L, Ma B, Li H, Zhou J. Association of influenza virus infection and inflammatory cytokines with acute myocardial infarction. *Inflamm Res.* 2012 Jun;61(6):591-8.
44. Yap FH, Ho PL, Lam KF, Chan PK, Cheng YH, Peiris JS. Excess hospital admissions for pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, and heart failure during influenza seasons in Hong Kong. *J Med Virol.* 2004 Aug;73(4):617-23.
45. Greaves K, Oxford JS, Price CP, Clarke GH, Crake T. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection. *Arch Intern Med.* 2003 Jan 27; 163(2): 165-8.
46. Guan XR, Li X, Xin XM, Jiang LX, Cui LY, Wang LF, Li HY. Influenza virus infection and risk of acute myocardial infarction. *Inflammation.* 2008 Aug;31(4):266-72.
47. Chacko B, Peter JV, Pichamuthu K, Ramakrishna K, Moorthy M, Karthik R, John G. Cardiac manifestations in patients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection needing intensive care. *J Crit Care.* 2012 Feb;27(1): 106.e1-6.

48. Chughtai AA, Tan TC, Hitchen EM, Kunasekaran M, MacIntyre CR. Association of influenza infection and vaccination with cardiac biomarkers and left ventricular ejection fraction in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Oct 13; 31:100648.
49. Gao C, Wang Y, Gu X, Shen X, Zhou D, Zhou S, Huang JA, Cao B, Guo Q; Community-Acquired Pneumonia–China Network. Association Between Cardiac Injury and Mortality in Hospitalized Patients Infected With Avian Influenza A (H7N9) Virus. *Crit Care Med.* 2020 Apr;48(4):451-458.
50. Pearce DC, McCaw JM, McVernon J, Mathews JD. Influenza as a trigger for cardiovascular disease: An investigation of serotype, subtype and geographic location. *Environ Res.* 2017 Jul; 156:688-696.
51. Karjalainen J, Nieminen MS, Heikkilä J. Influenza A1 myocarditis in conscripts. *Acta Med Scand.* 1980;207(1-2):27-30.
52. Wang JH, Zhang YW, Zhang P, Deng BQ, Ding S, Wang ZK, Wu T, Wang J. CD40 ligand as a potential biomarker for atherosclerotic instability. *Neurol Res.* 2013 Sep;35(7):693-700.
53. Brignardello-Petersen, R., Bonner, A., Alexander, P. E., Siemieniuk, R. A., Furukawa, T. A., Rochwerg, B., Guyatt, G. H. (2018). Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 93, 36–44.
54. MedRxiv. [cited 2021 Aug 12]. Available from: medrxiv [Internet]. Available from: <https://www.medrxiv.org/>



## VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Base de datos	Estrategia de búsqueda:
<b>Pubmed/Medline</b>	<p>("orthomyxoviridae"[MeSH Terms] OR "Influenza"[Title/Abstract] OR "Flu"[Title/Abstract] OR "seasonal flu"[Title/Abstract]) AND ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR "cardiovascular diseases"[Title/Abstract] OR ("acute myocardial infarction"[Title/Abstract] OR "heart attack"[Title/Abstract] OR "heart arrest"[Title/Abstract] OR "heart injury"[Title/Abstract] OR "cardiac infarction"[Title/Abstract] OR "cardiopulmonary arrest"[Title/Abstract] OR "coronary infarction"[Title/Abstract] OR "coronary thrombosis"[Title/Abstract]) OR ("auricular fibrillation"[Title/Abstract] OR "atrial fibrillation"[Title/Abstract] OR "cardiac arrhythmia"[Title/Abstract]) OR ("Stroke"[Title/Abstract] OR "cerebrovascular disorder"[Title/Abstract] OR "cerebrovascular event"[Title/Abstract] OR "cerebrovascular stroke"[Title/Abstract] OR "major stroke"[Title/Abstract] OR "Strokes"[Title/Abstract]))</p>
<b>EMBASE</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ("orthomyxoviridae" or "Influenza" or "Flu" or "seasonal flu").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]</li>   <li>2. ("cardiovascular diseases" or "acute myocardial infarction" or "heart attack" or "heart arrest" or "heart injury" or "cardiac infarction" or "cardiopulmonary arrest" or "coronary infarction" or "coronary thrombosis" or "auricular fibrillation" or "atrial fibrillation" or "cardiac arrhythmia" or "Stroke" or "cerebrovascular disorder" or "cerebrovascular event" or "cerebrovascular stroke" or "major stroke" or "Strokes").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]</li> </ol> <p>1 AND 2</p>

<b>Global Medicus</b>	<b>Index</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (tw:(Influenza, human)) AND (tw:(Cardiovascular Diseases))</li> <li>2. (tw:(Influenza, human)) AND (tw:(Heart Failure))</li> <li>3. (tw:(Influenza, human)) AND (tw:(Myocardial infarction))</li> <li>4. (tw:(Influenza, human)) AND (tw:(Myocarditis))</li> <li>5. (tw:(Influenza, human)) AND (tw:(Pericarditis))</li> <li>6. (tw:(Influenza, human)) AND (tw:(Atrial fibrillation))</li> </ol>
---------------------------	--------------	---

1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5 AND 6

<b>Cochrane library (CENTRAL)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>#1 MeSH descriptor: [Influenza, Human] explode all trees</li> <li>#2 MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees</li> <li>#3 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees</li> <li>#4 MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees</li> <li>#5 MeSH descriptor: [Pericarditis] explode all trees</li> <li>#6 MeSH descriptor: [Myocarditis] explode all trees</li> <li>#7 MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees</li> <li>#8 #1 AND #2</li> <li>#9 #1 AND #3</li> <li>#10 #1 AND #4</li> <li>#11 #1 AND #5</li> <li>#12 #1 AND #6</li> <li>#13 #1 AND #7</li> </ol>
---------------------------------------	---

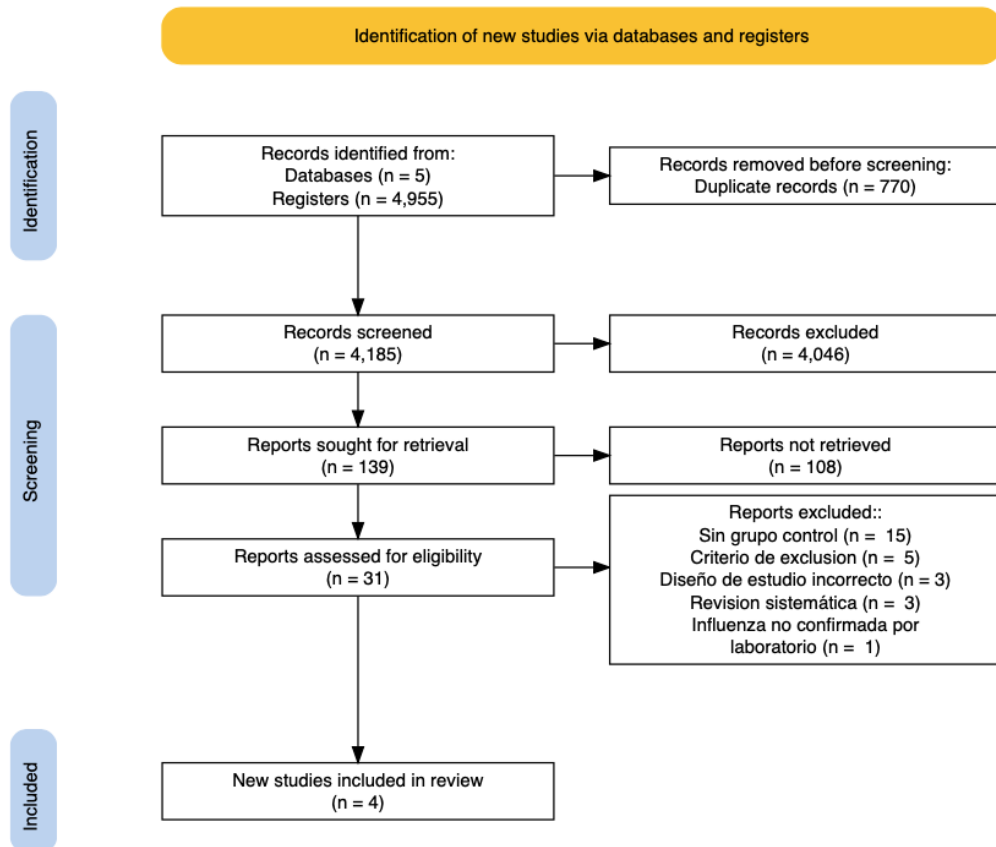
**Google Scholar**

INFLUENZA (HUMAN) AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Selección de los primero 200 resultados

---

*Tabla 1: Descripción de los términos de búsqueda*



*Figura 1 Flujograma PRISMA de estudios incluido*

DETALLES DEL ESTUDIO			METODOLOGÍA DEL ESTUDIO				RESULTADOS		
Autor	Fecha de publicación	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Periodo de seguimiento	Método de medición del resultado	Tipo de enfermedad cardiovascular	El estimado (OR) del resultado con el 95% de IC (intervalo de confianza)
Karjalainen et. al.	1980	Casos y controles	104 pacientes	Pacientes internados por infección respiratoria aguda en un hospital militar de Finlandia.	No reporta	Del 9 al 31 de enero de 1978	EKG (ondas T se invirtieron en las derivaciones precordiales inferiores y / o anterolaterales), Ecocardiograma, CPK, CPK-MB	Miocarditis	5,23 [1,00 – 27,32]

Guan et. al.	2012	Casos y controle s	280 pacientes	IMA de nuevo diagnóstico durante las estaciones de influenza, en un hospital de China.	Pacientes con infarto de miocardio previo, angina de pecho y enfermedad arterial coronaria (EAC).	De octubre 2005 a marzo 2006, y de octubre 2006 a marzo 2007	Síntomas isquémicos, alteración ECG, marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica.	IMA	<b><u>Influenza A:</u></b>
									<b>3,14 [1,63–6,07]</b>
<b><u>OR ajustado a variables:</u></b>									
Demográficas <sup>a</sup> : 3,8 [1,4–10,5]									
Factores de riesgo para enfermedad coronaria <sup>b</sup> : 4 [1,5–11,4]									
Bioquímicas <sup>c</sup> : 4,2 [1,4–12,2]									
Anticuerpos para AI <sup>d</sup> : 3,0 [1,0–9,2]									
<b><u>Influenza B:</u></b>									
<b>7, 58 [4,26–13,48]</b>									
<b><u>OR ajustado a variables:</u></b>									
Demográficas <sup>a</sup> : 15,5 [4,3–28,3]									
Factores de riesgo para enfermedad coronaria <sup>b</sup> : 7,9 [3,2–21,8]									
Bioquímicas <sup>c</sup> : 9,7 [5,8–25,3]									
Anticuerpos para AI <sup>d</sup> : 8,5 [4,2–23,1]									

MacIntyre et. al.	2013	Casos y controles	559 pacientes	Adultos $\geq 40$ años con IMA en la unidad de cardiología durante la temporada de influenza.	Episodio previo de IMA, ACV o isquemia miocárdica en los últimos 12 meses.	2008-2010	Marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica (troponina, CK- MB) con uno o más de los siguientes: síntomas isquémicos, ECG con indicadores de isquemia, intervención coronaria	IMA	Influenza A: 2,03 [1,06–3,90] Influenza B: 2, 37 [0,72–7,78]
----------------------	------	----------------------	------------------	---	---	-----------	--	-----	---

*Tabla 2: Descripción de los estudios seleccionados para el meta análisis*

<sup>a</sup>Variables demográficas: educación, empleo, seguro médico. <sup>b</sup>Factores de riesgo para enfermedad coronaria: IMC, hipertensión, diabetes mellitus, historia familiar de IMA, uso de tabaco.

<sup>c</sup>Variables bioquímicas: colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL. <sup>d</sup>AI: Agentes infecciosos: Citomegalovirus, Herpes virus 1 y 2, Adenovirus, Rubeola y *Chlamydia pneumoniae*.

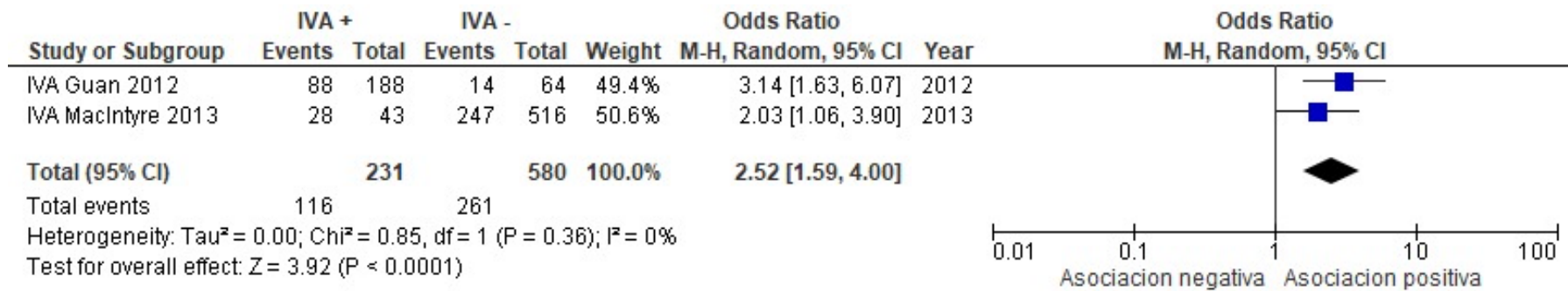


Gráfico 1: Forest Plot de estudios seleccionados analizando resultado de IMA asociada a influenza A

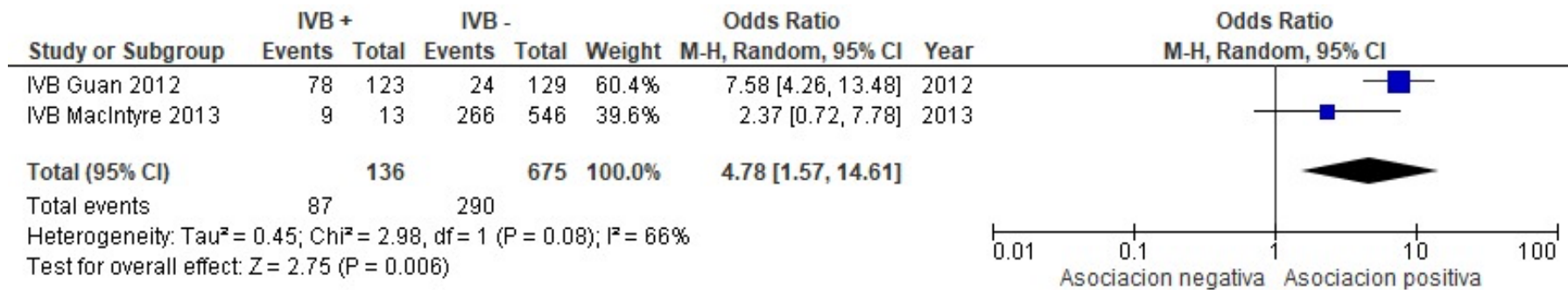


Gráfico 2: Forest Plot de estudios seleccionados analizando resultado de IMA asociada a influenza B



## Anexo 1

### Tabla de evaluación de riesgo de sesgo

Evaluación de calidad en estudios Caso-Control		Estudios			
Ítems de riesgo de sesgo	Niveles de riesgo de sesgo	Puntos Anotados			
		Karjalai nen et. al. (1980)	Guan et. al. (2008)	Guan et. al. (2012)	MacIntyre et. al. (2013)
1. ¿Fue la pregunta de investigación o el objetivo de esta publicación claramente descrito y apropiado?	Sí		X	X	X
	No				
	Otro (NA, ND o NR)	NR			
2. ¿Fue la población estudiada claramente especificada y definida?	Sí	X	X	X	X
	No				
	Otro (NA, ND o NR)				
3. ¿Los autores incluyeron una justificación del tamaño de muestra?	Sí				
	No	X	X	X	X
	Otro (NA, ND o NR)				
4. ¿Fueron los controles seleccionados/reclutados	Sí	X	X	X	X

de la misma o similar población que dio lugar a los casos (incluido el mismo período de tiempo)?	No				
	Otro (NA, ND o NR)				
5. ¿Fueron las definiciones, los criterios de inclusión y exclusión, los algoritmos o los procesos utilizados para identificar o seleccionar casos y controles válidos, confiables y se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio?	Sí	X	X	X	X
	No				
	Otro (NA, ND o NR)				
6. ¿Los casos estaban claramente definidos y diferenciados de los controles?	Sí	X	X	X	X
	No				
	Otro (NA, ND o NR)				
7. Si se seleccionaron menos del 100 por ciento de los casos y/o controles elegibles para el estudio, ¿se seleccionaron los casos y / o controles al azar entre los elegibles?	Sí	X			
	No		X	X	X
	Otro (NA, ND o NR)				
8 ¿Se utilizaron controles concurrentes?	Sí	X	X	X	X
	No				

	<b>Otro (NA, ND o NR)</b>				
9. ¿Pudieron los investigadores confirmar que la exposición/riesgo ocurrió antes del desarrollo de la condición o evento que definió a un participante como un caso?	<b>Sí</b>	X	X	X	X
	<b>No</b>				
	<b>Otro (NA, ND o NR)</b>				
10. ¿Fueron las medidas de exposición/riesgo claramente definidas, válidas, confiables y aplicadas de manera consistente (incluido el mismo período de tiempo) en todos los participantes del estudio?	<b>Sí</b>	X	X	X	X
	<b>No</b>				
	<b>Otro (NA, ND o NR)</b>				
11. ¿Los evaluadores de exposición/riesgo estaban cegados al estado de caso o control de los participantes?	<b>Sí</b>		X	X	
	<b>No</b>	X			X
	<b>Otro (NA, ND o NR)</b>				
12. ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las posibles variables de confusión clave en los análisis? Si se utilizó la correspondencia, ¿los investigadores tuvieron en cuenta la correspondencia durante el análisis del estudio?	<b>Sí</b>		X	X	X
	<b>No</b>	X			
	<b>Otro (NA, ND o NR)</b>				

---

**ND: no determinado, NA: no aplicable, NR: no reportado**

**Anexo 2: Tabla de evaluación de GRADE para influenza A**

EVALUACIÓN DE CERTEZA						RESUMEN DE LOS RESULTADOS				
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRESIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	Nº DE PACIENTES INFLUENZA, SIN INFLUENZA	EFECTO OR (95% CI)	CERTEZA	IMPORTANCIA
2	ESTUDIOS OBSERVACIONALES	SERIO	NO ES SERIO	NO ES SERIO	NO ES SERIO	Fuerte asociación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	231 CASOS, 580 CONTROLES	OR 2.52 (1,59 A 4)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

**Anexo 3: Tabla de evaluación de GRADE para influenza B**

EVALUACIÓN DE CERTEZA						RESUMEN DE LOS RESULTADOS				
Nº DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRESIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	Nº DE PACIENTES INFLUENZA, SIN INFLUENZA	EFECTOR OR (95% CI)	CERTEZA	IMPORTANCIA
2	ESTUDIOS OBSERVACIONALES	SERIO	SERIO	NO ES SERIO	NO ES SERIO	Fuerte asociación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	136 CASOS, 675 CONTROLES	OR 4.78 (1,57 A 14,61)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

## Anexo 4: PRISMA 2020 Checklist

<b>Section and Topic</b>	<b>Item #</b>	<b>Checklist item</b>	<b>Location where item is reported</b>
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Carátula
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Resumen
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	1
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	6
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	7
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	8
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	8
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	8

Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	9
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	9
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	9
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	9
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	9
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	9
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	9
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	9
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	9
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis,	9

	meta-regression).	
	13f Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	9
Reporting bias assessment	14 Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	9
Certainty assessment	15 Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	10
<b>RESULTS</b>		<b>11</b>
Study selection	16a Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	11
	16b Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	11
Study characteristics	17 Cite each included study and present its characteristics.	11
Risk of bias in studies	18 Present assessments of risk of bias for each included study.	12
Results of individual studies	19 For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	11
Results of syntheses	20a For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	11
	20b Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups,	11



	describe the direction of the effect.	
	20c Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	11
	20d Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	11
Reporting biases	21 Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	12
Certainty of evidence	22 Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	13
<b>DISCUSSION</b>		14
Discussion	23a Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	14
	23b Discuss any limitations of the evidence included in the review.	22
	23c Discuss any limitations of the review processes used.	22
	23d Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	22
<b>OTHER INFORMATION</b>		
Registration and protocol	24a Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	10
	24b Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25 Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the	23

review.

Competing  
interests

26 Declare any competing interests of review authors.

23

Availability of  
data, code and  
other materials

27 Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.

24

---