Nesso di causalità tra influenza e infarto

Ipotesi fisiopatologiche e ripercussioni cliniche

Sulla base delle evidenze disponibili, il nesso di causalità tra influenza e IMA non può definirsi certo, ma perlomeno altamente probabile. Il razionale fisiopatologico è rappresentato dal rilascio di citochine infiammatorie, rottura di placche aterosclerotiche e innesco di fenomeni pro-trombotici che possono esitare nell'occlusione di un'arteria coronaria. In attesa di risultati forti l'impiego della vaccinazione, considerato nel complesso il suo favorevole profilo costo-efficacia e di sicurezza, andrebbe incoraggiato

Diversi studi hanno evidenziato l'esistenza di un'associazione tra infezioni respiratorie e lo sviluppo di infarto miocardico acuto. A tal proposito, Smeeth et al., che avevano incluso 20.486 soggetti con un primo infarto miocardico e 19.063 soggetti con un primo evento cerebrovascolare acuto avevano dimostrato che il rischio per entrambi gli eventi era più alto entro i primi tre giorni da un'infezione respiratoria acuta; il rapporto di incidenza per infarto miocardico era risultato di 4.95 e quello per ictus di 3.19.

Più di recente, Warren-Gash et al., attraverso uno studio caso-controllo, avevano analizzato 11.208 soggetti ospedalizzati per SCA, di cui 3.927 con recente infezione respiratoria acuta. Essi evidenziavano un rischio di IMA significativamente maggiore durante i primi 3 giorni dall'infezione respiratoria acuta, con un rapporto di incidenza di 4.19 e progressiva riduzione del rischio nel corso del tempo. Tra l'altro, emergeva come le infezioni che si verificavano durante il periodo epidemico influenzale e quelle codificate come "verosimilmente influenzali" erano associate a un consistente più alto rischio d'incidenza di IMA.

Diversi studi hanno pertanto cercato di dimostrare l'associazione tra influenza e SCA attraverso la conferma laboratoristica dell'infezione influenzale; i risultati tuttavia non sono apparsi sempre convincenti. Al proposito, uno studio molto recente, comparso sul *New England Journal of Medicine* a gennaio del 2018, ha valutato l'associazione tra infezione influenzale confermata laboratoristicamente con metodi altamente specifici e ospedalizzazione per IMA. In esso, Kwong et al. identificavano 364 ospedalizzazioni per infarto miocardico acuto da un anno prima a un anno dopo il test laboratoristico risultato positivo per influenza. Venti di queste ospedalizzazioni si verificavano durante l'intervallo definito "di rischio" e cioè nei primi 7 giorni dalla data di rilevamento dell'influenza; le restanti 344 cadevano nel periodo definito come "intervallo di controllo" e cioè dall'anno antecedente all'anno successivo l'intervallo di rischio. I ricercatori hanno evidenziato che l'incidenza di ammissione per infarto miocardico acuto era sei volte più alta nei primi 7 giorni dalla conferma laboratoristica dell'infezione influenzale rispetto all'intervallo di controllo, e nessun aumento di incidenza era osservato dopo il settimo giorno Inoltre, ad un'analisi per sottogruppi emergeva come il rapporto di incidenza fosse maggiore per i soggetti più adulti, per l'influenza di tipo B e per i pazienti colpiti da un primo infarto miocardico.

Infiammazione e sviluppo delle SCA

È ad oggi ben noto il ruolo cruciale dell'infiammazione nello sviluppo delle SCA; in tal senso non sorprenderebbe come un'infezione acuta, con tutto il suo potenziale infiammatorio, possa contribuire allo sviluppo dell'infarto miocardico.

Le caratteristiche fisiopatologiche dell'IMA sono eterogenee; mentre l'infarto miocardico di tipo 1 è secondario a trombosi per rottura e/o ulcerazione di placca, l'infarto miocardico di tipo 2 è definito come una necrosi miocardica secondaria a discrepanza tra domanda e offerta di ossigeno. L'influenza può essere chiaramente relata all'infarto miocardico di tipo 2 per tachicardia, febbre, ipossia e variazioni del tono vasale; in tal caso è lo stato settico, la causa sottostante alla necrosi miocardica influenza-relata. È stato tuttavia ipotizzato come l'influenza attraverso plurimi meccanismi possa indurre o facilitare i fenomeni occlusivi su

placche aterosclerotiche subcritiche preesistenti. In seguito al rilascio di citochine infiammatorie, la sindrome influenzale può favorire l'innesco di uno stato protrombotico, facilitando l'attivazione piastrinica e la disfunzione endoteliale. Contemporaneamente, l'attivazione simpatica e l'aumentata concentrazione di catecolamine endogene determinano una risposta cardiovascolare iperdinamica e variazioni del tono vasale sistemico e coronarico, con conseguente vasocostrizione.

La vasocostrizione coronarica causa restringimento del lume vasale e, per aumento dello stress frizionale *(shear stress),* ulteriore attivazione piastrinica. A ciò si aggiungono poi le modificazioni dello stato volemico, quali ipovolemia o ipervolemia. Tutti questi fattori contemporaneamente sono responsabili di un aumentato stress biomeccanico su placche coronariche aterosclerotiche preesistenti che ne facilitano la rottura.

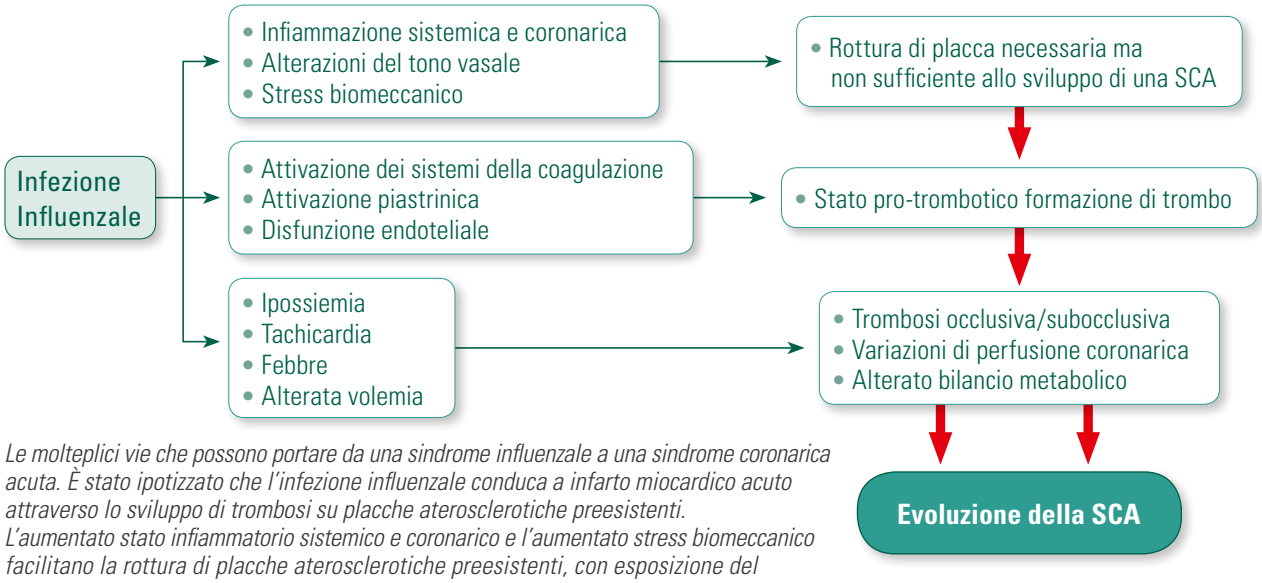
L'infezione influenzale, oltre ad indurre una risposta infiammatoria sistemica, sembrerebbe avere un effetto infiammatorio diretto sulla placca aterosclerotica e sulle arterie coronarie, come evidenziato sperimentalmente in modelli murini. Nello specifico, è stato osservato come in topi apolipoproteina E knockout, modello animale utilizzato per lo studio dell'aterosclerosi, l'infezione con virus influenzale induce nelle placche aterosclerotiche preesistenti infiammazione acuta, proliferazione di cellule muscolari lisce e deposizione di fibrina, mostrando un'evoluzione istopatologica simile a quella delle lesioni culprit di una SCA 15 *(figura 1).*

Vaccinazione influenzale

Evidenze "indirette" di un possibile nesso di associazione tra influenza e IMA derivano da studi che mostrano come la vaccinazione influenzale sia efficace nella prevenzione della cardiopatia ischemica. Questo, oltre a rafforzare la causalità tra i due fattori, evidenzierebbe l'importante ripercussione clinica dall'associazione. I risultati di alcuni studi osservazionali mostrano come l'efficacia protettiva della vaccinazione influenzale da nuovi eventi coronarici in prevenzione secondaria sia compresa tra il 19% e il 45%. Questo è un intervallo di efficacia sostanzialmente simile a quello ottenuto con altre misure di prevenzione cardiovascolare ampiamente accettate nella pratica clinica, tra cui la cessazione dell'abitudine tabagica (intervallo di efficacia stimato dal

Figura 1

Influenza e sindrome coronarica acuta: plausibilità biologica di un nesso causale



Le molteplici vie che possono portare da una sindrome influenzale a una sindrome coronarica acuta. È stato ipotizzato che l'infezione influenzale conduca a infarto miocardico acuto attraverso lo sviluppo di trombosi su placche aterosclerotiche preesistenti. L'aumentato stato infiammatorio sistemico e coronarico e l'aumentato stress biomeccanico facilitano la rottura di placche aterosclerotiche preesistenti, con esposizione del sottostante materiale trombogenico. A ciò si aggiungono l'aumentata attivazione piastrinica, fenomeni di disfunzione endoteliale e lo squilibrio del sistema emocoagulativo a favore dei fattori pro-coagulanti con conseguente formazione di trombo occlusivo o sub-occlusivo. Inoltre, l'infezione acuta causa tachicardia, ipossia, febbre e alterazioni dello stato volemico. Questo contribuisce all'evoluzione della sindrome coronarica acuta poiché aumenta la domanda metabolica e accentua la discrepanza tra richiesta e apporto di ossigeno.

32% al 43%), la terapia antipertensiva (intervallo di efficacia dal 17% al 25%) e l'impiego di statine (intervallo di efficacia dal 19% al 30%).
Sulla base di quest'analisi, noi possiamo pertanto dedurre che sia altamente probabile che l'influenza abbia un ruolo causale nell'innescare una SCA. Tuttavia, nell'era della medicina basata sull'evidenza mancano elementi fondamentali per la sua effettiva dimostrazione, ossia dati forti derivati da trial clinici prospettici randomizzati. Queste sindromi comunque sono multifattoriali, e nessun fattore può considerarsi esso stesso un elemento causale assolutamente necessario e sufficiente.
Pertanto, l'infezione acuta deve essere vista come un componente di un insieme di cause in cui complesse interazioni con altri fattori determinano lo sviluppo di un evento coronarico. In attesa di risultati forti, ci sentiamo comunque di incoraggiare l'impiego della vaccinazione come misura preventiva nei confronti della cardiopatia ischemica considerato nel complesso il suo favorevole profilo di costo-efficacia e di sicurezza.

Argomentare la causalità

Sulla base delle evidenze disponibili, il nesso di causalità non può definirsi certo, ma perlomeno altamente probabile. Esiste una forza di associazione, poiché alcuni dati, seppur osservazionali, dimostrano che la sindrome influenzale è associata con un aumento del rischio di SCA; tale aumento è transitorio e più alto nei primi giorni dopo l'infezione; si evidenzia pertanto una relazione temporale. Esiste un principio di consistenza poiché molti studi anche se differenti perché condotti su popolazioni eterogenee usando diversi disegni e diversi metodi di analisi statistiche, sono globalmente coerenti nei risultati.
È rispettato un principio di coerenza: la possibilità che l'influenza inneschi una SCA concorda con i dati scientifici attuali secondo cui entrambe le condizioni hanno la stessa stagionalità (picco invernale), si manifestano in persone con caratteristiche simili (soggetti a più alto rischio), ed entrambe mostrano una via fisiopatologia simile nei sistemi dell'immunità, della coagulazione e in quelli vascolari. Esiste un principio di analogia, secondo cui le infezioni acute possono innescare altri eventi vascolari come l'ictus in modo analogo alle SCA e, in analogia, le SCA possono essere innescate da altre situazioni o eventi stressanti. Esiste una forte plausibilità biologica. Tuttavia, sebbene un legame causale ideale dovrebbe consistere in una relazione univoca tra uno specifico fattore e un determinato esito (principio di specificità), questo criterio è raramente incontrato anche in altre relazioni causali già ampiamente accettate, come ad esempio consumo di tabacco e sviluppo di tumore polmonare. Pertanto, alla luce delle altre caratteristiche di associazione, la sua assenza di per sé non sarebbe sufficiente a squalificare la nostra argomentazione.

Conclusioni

Il gran numero di lavori pubblicati suggerisce come diverse infezioni virali e batteriche, acute o croniche, possano essere associate ad un aumentato rischio di IMA. Perché l'influenza rimane un focus potenziale di particolare importanza? Da una parte l'influenza è una delle più frequenti infezioni respiratorie, dall'altra è il solo virus respiratorio per cui è possibile realizzare un'efficace profilassi con la vaccinazione. Sulla base di quest'analisi, noi possiamo pertanto dedurre che sia altamente probabile che l'influenza abbia un ruolo causale nell'innescare una SCA.
Tuttavia, nell'era della medicina basata sull'evidenza mancano elementi fondamentali per la sua effettiva dimostrazione, ossia dati forti derivati da trial clinici prospettici randomizzati. Queste sindromi comunque sono multifattoriali, e nessun fattore può considerarsi esso stesso un elemento causale assolutamente necessario e sufficiente.
Pertanto, l'infezione acuta deve essere vista come un componente di un insieme di cause in cui complesse interazioni con altri fattori determinano lo sviluppo di un evento coronarico. Nonostante poi ci siano evidenze che supportino il ruolo della vaccinazione influenzale per la prevenzione della cardiopatia ischemica, in ambito clinico la vaccinazione non è considerata una misura preventiva prioritaria. In effetti, pur essendo raccomandata da molte Linee Guida in diverse categorie di pazienti a rischio, i tassi di vaccinazione rimangono bassi.
In tale contesto, in attesa di risultati forti, ci sentiamo comunque di incoraggiare l'impiego della vaccinazione come misura preventiva nei confronti della cardiopatia ischemica, considerato nel complesso il suo favorevole profilo profilo di costo-efficacia e di sicurezza. In ambito clinico questo richiede sensibilizzazione perché ci sia un cambiamento del paradigma che vede spesso la vaccinazione influenzale come semplice misura preventiva nei confronti del solo quadro infettivo piuttosto che una strategia preventiva addizionale cardiovascolare.

• *Relazione tenuta da Raffaele De Caterina, Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi di Pisa al Congresso "Conoscere e Curare il Cuore" Coordinamento Francesco Prati, Presidente Centro Lotta contro l'Infarto, Fondazione onlus (Firenze 28/2-3.3 2019).*

Bibliografia disponibile a richiesta