

**UNIVERSIDAD PERUANA UNION**  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
Escuela Profesional de Medicina Humana



*Una Institución Adventista*

**Eventos cardiovasculares agudos en pacientes con  
neumonía por *Streptococcus pneumoniae*. Revisión de la  
patogenia, terapia y prevención**

Trabajo de Investigación para obtener el Grado Académico  
de Bachiller en Medicina Humana

**Autores:**

Ahiezer Paucar Mamani  
Ana Silvia Apaza Huanca

**Asesor:**

Mg. Pool Marcos Carbajal

Lima, noviembre de 2020

# DECLARACION JURADA DE AUTORIA DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

Pool Marcos Carbajal, de la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Medicina Humana, de la Universidad Peruana Unión.

DECLARO:

Que la presente investigación titulada: **“EVENTOS CARDIOVASCULARES AGUDOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*. REVISIÓN DE LA PATOGENIA, TERAPIA Y PREVENCIÓN”**, constituye la memoria que presentan los estudiantes **Ahiezer Paucar Mamani y Ana Silvia Apaza Huanca** para aspirar al Grado Académico de Bachiller en Medicina Humana, cuyo trabajo de investigación ha sido realizado en la Universidad Peruana Unión bajo mi dirección.

Las opiniones y declaraciones en este informe son de entera responsabilidad del autor, sin comprometer a la institución.

Y estando de acuerdo, firmo la presente declaración en la ciudad de Lima a los 15 días del mes de diciembre del año del 2020.



MSc. POOL MARCOS CARBAJAL  
Investigador  
Laboratorio de Investigación en Terapia Molecular  
C/ MEDICINA HUMANA  
UNION PERUANA UNION

Mg. Pool Marcos Carbajal

## PRUEBA DE SUMISIÓN

---

### [RChInf] Acuse de recibo de envío Recibidos x



**Dr. José Cofré G.** editoresrci@gmail.com a través de revinf.cl  
para mí ▼

Buen día, saludos. Ahiezer Paucar Mamani:

Gracias por enviar el manuscrito, "Eventos cardiovasculares agudos en pacientes con neumonía por Streptococcus pneumoniae. Revisión de la patogenia, terapia y prevención" a Revista Chilena de Infectología. Con nuestro sistema de gestión de revistas en línea, podrá iniciar sesión en el sitio web de la revista y hacer un seguimiento de su progreso a través del proceso editorial:

URL del manuscrito:

<https://www.revinf.cl/index.php/revinf/author/submission/957>

Nombre de usuario/a: ahiezerpaucar

En caso de dudas, contacte conmigo. Gracias por elegir esta revista para publicar su trabajo.

Dr. José Cofré G.

Revista Chilena de Infectología

---

Revista Chilena de Infectología

<http://revinf.cl>

<http://revinf.cl/index.php/revinf>

## **Eventos cardiovasculares agudos en pacientes con neumonía por *Streptococcus pneumoniae*. Revisión de la patogenia, terapia y prevención**

Ahiezer Paucar<sup>1</sup>, Ana Apaza<sup>2</sup>

### **Resumen**

En la actualidad se reconoce que los eventos cardiovasculares ocurren con relativa frecuencia en pacientes con neumonía neumocócica. Dentro de los eventos cardiovasculares agudos relacionados se encuentra el infarto agudo de miocardio, arritmias e insuficiencia cardíaca nueva o que empeora con el cuadro agudo de neumonía. Investigaciones recientes han mostrado posibles mecanismos de relación, siendo la más importante el papel de la neumolisina (toxina producida por *Streptococcus pneumoniae*), disfunción endotelial y la activación sistémica de los neutrófilos por las plaquetas, lo que lleva a un estado inflamatorio que genera un estado protrombótico en la persona. Existe un gran avance en la prevención frente a estas complicaciones cardiovasculares, dentro de ellas encontramos la antiagregación plaquetaria, administración de aspirina y ticagrelor, antibióticos como macrólidos, uso de estatinas e inmunización. Se estudió el uso de las vacunas antineumocócica e influenza, demostrando este último ser un factor protector frente a eventos cardiovasculares. En la presente revisión se busca un mayor conocimiento del personal de salud sobre estas complicaciones en el paciente con neumonía neumocócica, ayudando a obtener un diagnóstico y tratamiento temprano.

Palabras clave: Neumonía; *Streptococcus pneumoniae*; eventos cardiovasculares agudos; neumolisina

## **Abstract**

It is now recognized that cardiovascular events occur relatively frequent in patients with pneumococcal pneumonia. Among the related acute cardiovascular events are acute myocardial infarction, arrhythmias and heart failure that is new or worsens with the acute pneumonia episode. Recent research has shown possible linkage mechanisms, the most important being the role of pneumolysin (toxin produced by *Streptococcus pneumoniae*), endothelial dysfunction, and the systemic activation of neutrophils by platelets, leading to an inflammatory state that generates a state prothrombotic in patient. There is a great advance in prevention against these cardiovascular complications, among them we find antiplatelet therapy, administration of aspirin and ticagrelor, antibiotics such as macrolides, use of statins and immunization. The use of pneumococcal and influenza vaccines was studied, showing the latter to be a protective factor against cardiovascular events. This review seeks a greater knowledge of the health personal about these complications in the patient with pneumococcal pneumonia, helping to obtain an early diagnosis and treatment.

*Key words:* Pneumonia; *Streptococcus pneumoniae*; acute cardiovascular events; pneumolysin.

## 1. Introducción

Durante muchos años, investigaciones han estado informando sobre la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con infecciones agudas del tracto respiratorio bajo, dentro de ellas la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), la cual tiene como principal patógeno al *Streptococcus pneumoniae* (1,2).

Dentro de estos eventos cardiovasculares agudos se encuentra el infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca nueva o que empeora con el cuadro agudo de neumonía (1). La característica de asociación entre estos eventos ha sido muy estudiada y aunque no existe una teoría que explique todo, se ha reconocido el papel de la neumolisina como uno de los principales factores de riesgo, agregando el rol de la disfunción endotelial y el papel de las plaquetas (3).

Estudios más recientes concluyeron que estos eventos tienden a ser comunes al inicio de la neumonía, y de mayor frecuencia en adultos mayores con determinados factores de riesgo, dentro de ellos los más importantes son la edad avanzada, residencia en hogares de ancianos y antecedente de enfermedad cardiovascular (1). Sin embargo, es importante reconocer que hasta en un 50% de los casos con neumonía neumocócica en los que ocurren complicaciones cardiovasculares agudas, no hubo antecedente previo de enfermedad cardíaca crónica manifiesta (4) y que el 50% de la mortalidad durante el primer mes se debe a comorbilidades cardiovasculares y no directamente a las consecuencias de la neumonía neumocócica como insuficiencia respiratoria y sepsis (5,6).

También se reconoció que los eventos cardiovasculares son la principal causa de fracaso clínico en pacientes con neumonía neumocócica y que estos deben buscarse en caso de que

no respondan a la atención médica estándar (7). Mediante esta revisión se podrá identificar las posibles estrategias preventivas y terapéuticas en base a la patogenia de la enfermedad.

## **2. Eventos cardiovasculares agudos**

### **2.1. Insuficiencia cardíaca**

Vicente F. Corrales et. al. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, donde demostraron las tasas de incidencia de complicaciones cardíacas en pacientes hospitalizados por neumonía, dentro de ellas la insuficiencia cardíaca obtuvo el mayor porcentaje con un 14.1% (8). También Eman Shebl et al. demostraron que de 130 pacientes, 32 presentaron complicaciones cardíacas, dentro de ellos 16 fueron por insuficiencia cardíaca nueva o que empeoraba (9). Perry TW et al. el 2010 presentaron un estudio de cohorte compuesto por 50 119 pacientes, de una edad media de 75 años en donde demostraron que el 10.2% presentaba insuficiencia cardíaca a los 90 días del ingreso hospitalario por neumonía (10).

Se puede observar que la insuficiencia cardíaca sea de nueva aparición o exacerbación de ella ocupan el primer lugar dentro de las enfermedades cardiovasculares asociadas y no solo en hospitalización sino hasta después del alta.

### **2.2. Infarto agudo de miocardio**

Cilli et al. el 2018 demostraron que, de 373 pacientes, 56 desarrollaron algún evento cardiovascular, dentro de ellos solo 2 personas tuvieron un infarto agudo de miocardio (11). Siendo un porcentaje reducido en comparación de otros estudios (12).

El 2015 R. Eman presentó una investigación donde estudió 130 pacientes, de los cuales 32 presentaron complicaciones cardiovasculares siendo 4 de ellos por infarto agudo de miocardio, concluyeron que las complicaciones cardíacas son comunes en los pacientes ingresados con diagnóstico primario de neumonía y que están asociadas con una mayor

gravedad de la neumonía y riesgo cardiovascular, estas complicaciones se suman al riesgo de mortalidad, por lo que la prevención y el manejo óptimo de estos eventos pueden reducir significativamente la carga de muerte asociada con esta infección (9).

### **2.3. Arritmias**

Soto Gómez et al. Realizaron un estudio con más de 30 000 pacientes hospitalizados, de los cuales el 12% tuvo una nueva arritmia dentro de los 90 días posteriores al alta (13). Otro estudio publicado tres años antes, obtuvo un resultado de 9.5 % demostrando un aumento en su incidencia con el tiempo (10).

Dentro de los factores asociados a un mayor riesgo de arritmia en pacientes con neumonía están: edad avanzada, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva y la necesidad de ventilación mecánica o vasopresores durante la hospitalización (4,14). Los pacientes que ya presentan alguna enfermedad cardiovascular antes del diagnóstico de neumonía por *S. pneumoniae* tienen un índice de severidad mayor de neumonía, estancia hospitalaria prolongada y sobre todo una mortalidad significativamente mayor, a comparación de aquellos que no presentan ese antecedente (9). El uso de betabloqueadores durante hospitalización demostró reducir la incidencia de eventos (13). Los pacientes hospitalizados por neumonía y que tengan riesgo de hacer arritmias deberían ser monitoreados.

### **3. Mecanismos de lesión en miocardio producido por Neumonía neumocócica**

Se conocen varios mecanismos que podrían estar implicados en el origen de la disfunción miocárdica durante la infección aguda por neumonía neumocócica, o incluso tiempo después de esta.

Esta infección se asocia con la combinación de reducción de la contractibilidad cardíaca, aumento de la demanda de oxígeno y reducción del suministro del miocardio (15). El mecanismo mejor estudiado y aprobado es el de su acción cardiotóxica, que permite la unión

neumocócica al colesterol, citolisina formadora de poros y neumolisina (PLY). Otras de las teorías muestran los mecanismos de disfunción endotelial, activación plaquetaria y protrombótica de la virulencia neumocócica (16).

### **3.1. Disfunción endotelial**

La inflamación del parénquima pulmonar y la formación de edema perturban el intercambio de gases alveolares, causando un desajuste en la ventilación-perfusión con hipoxemia posterior. Este entorno hipóxico resultante desequilibra el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio a través de la desestabilización del endotelio vascular, generando taquicardia y la liberación de catecolaminas que causan vasoconstricción coronaria y disfunción endotelial (14).

Además de los efectos proinflamatorios globales, hay varios estudios que sugieren un papel para las citocinas proinflamatorias en la disfunción endotelial, la cual estimula la expresión de la molécula de adhesión a la superficie celular (alterando la relajación vascular del endotelio) (17). Las citocinas implicadas son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina-1 beta (IL-1 beta) e IL 6, las que además aumentan más la demanda de energía y el consumo de oxígeno (1).

En combinación con la infección aguda, estos factores deterioran la función ventricular izquierda y esto se ve reflejado en los niveles elevados de biomarcadores cardiacos como el péptido natriurético de tipo B (BNP) o el péptido natriurético auricular (ANP) (1,15) (Fig. 1).

### **3.2. Activación plaquetaria y trombótica**

La activación sistémica de plaquetas y neutrófilos por *S. pneumoniae* predisponen al desarrollo de trombos intravasculares, lo que contribuye a la patogénesis de la disfunción cardiovascular (18). Esto es dado por los componentes de la pared celular

(ácidos lipoproteicos/peptidoglucanos/endotoxinas), ADN y toxinas como la  $\alpha$ -hemolisina estafilocócica (19,20). Existen varios factores de virulencia neumocócica, incluido la neumolisina, que ha demostrado *in vitro* que tiene la capacidad de inducir la activación plaquetaria (18). Estos inician y mantienen una cadena de eventos que involucran la agregación homotípica, así como la formación de neutrófilos heterotípicos que conducen a la inducción de la formación de trampa extracelular de neutrófilos (NET), lo que plantea el potencial riesgo de coagulación intravascular, disfunción microvascular y daño cardíaco (21).

La función plaquetaria anormal en presencia de disfunción endotelial tiene un gran impacto en la resistencia vascular periférica y el flujo sanguíneo arterial, incluidas las arterias coronarias pudiendo provocar un síndrome coronario agudo (22,23). Los pacientes que desarrollan síndrome coronario agudo presentan biomarcadores séricos elevados para la activación plaquetaria que incluye la selectina P soluble, el ligando CD-40 soluble y el tromboxano en suero B2 (17). En un estudio se identificó el recuento de plaquetas como mejores predictores del resultado cardiovascular que el recuento anormal de leucocitos en pacientes con NAC (24).

La neumonía neumocócica también induce a un marcado estado protrombótico asociado con la elevación de los marcadores trombóticos como el fibrinógeno, el factor IX, el complejo trombina-antitrombina y el dímero D (25). En un estudio se identificó que el efecto protrombótico significativo y la elevación de los marcadores de coagulación persistieron durante la estancia hospitalaria y esto ocurrió incluso en pacientes con neumonía clínicamente muy leve (26).

### **3.3. El papel de la neumolisina**

La existencia de este mecanismo se ha demostrado en ratones y primates con enfermedad neumocócica, se reveló que el paso inicial esencial es la invasión del miocardio por el neumococo lo cual induce al daño miocárdico por microlesiones (27–29). Estudios recientes en ratones demostraron que la invasión bacteriana comienza a las 12 horas de la infección, mucho antes de que las primeras microlesiones se vuelvan visibles, concluyendo que estas solo se ven en una etapa intermedia de formación de la lesión. Tanto en las etapas tempranas como tardías, las células inmunes a menudo están ausentes, lo que sugiere una inmunodeficiencia local. Esto puede explicarse por el reclutamiento y necroptosis de los macrófagos por acción de la neumolisina (29).

Una vez que el neumococo invade el miocardio puede producir desde la degeneración hidrópica (30) hasta microlesiones tempranas, lo que permite que el patógeno sufra invasión intracelular, supervivencia y replicación en vesículas pequeñas, que dependen de adhesinas bacterianas, así como de citotoxinas, PLY y derivados de peróxido de hidrógeno, actuando en conjunto (31) . Seguido por el desarrollo de microlesiones maduras, facilitadas por el alto nivel de PLY de los macrófagos, en los que el neumococo hizo la transición a un fenotipo intracelular formando biopelículas más persistentes (16). Esto induce la formación de poros grandes para lisar las células y también se unen a la membrana celular para formar poros más pequeños, esto desencadena una entrada mayor de  $Ca^{+2}$  en el miocito y la despolarización significativa de la membrana celular generando una alteración del ritmo. El estrés que

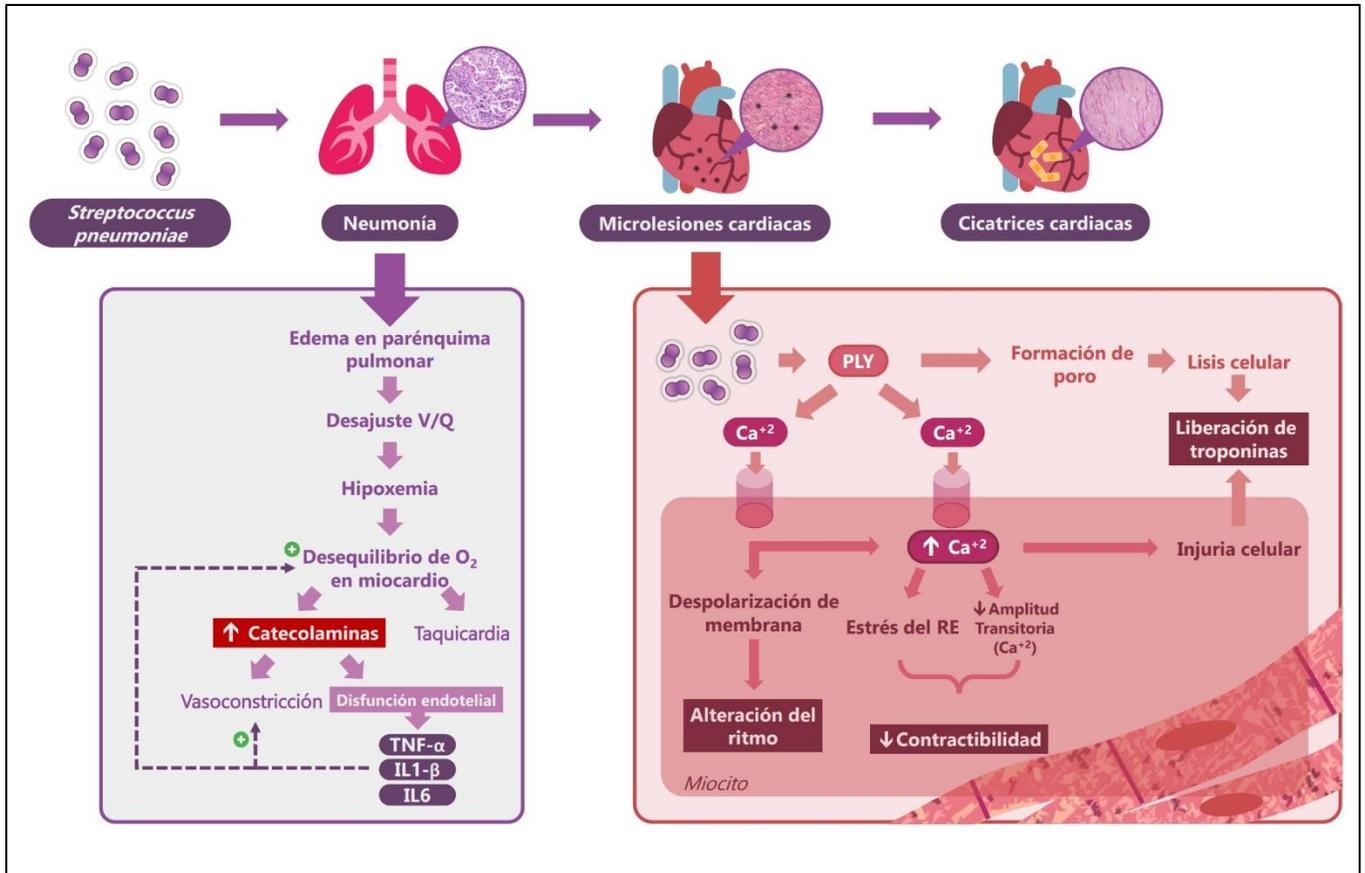
se produce en el retículo endoplasmático (RE) y la reducción de la amplitud transitoria del  $Ca^{+2}$  genera una disminución de la contractibilidad cardiaca.

Por último, la sobrecarga de  $Ca^{2+}$  causa injuria y fuga de troponinas cardíacas de los a la circulación (32) (Figura 1)

En este contexto, el daño y la disfunción del miocardio parecen ser el resultado de los efectos subletales y letales de la toxina, que también actúa en conjunto con el peróxido de hidrógeno (27,28). También se identificó la enzima piruvato oxidasa en el *Streptococcus pneumoniae*, con funciones metabólicas claves que también tienen parte en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). La eliminación del gen de la neumolisina en los neumococos del serotipo 4 no evitó la formación de microlesiones cardiacas, pero la aplicación de antioxidantes fue eficiente, lo que sugiere que ROS puede actuar como un factor de virulencia alternativo que permite la destrucción del miocardio (31) y abre paso a futuras investigaciones.

En un estudio realizado en primates con neumonía severa, la monitorización cardiaca reveló aberraciones transitorias en la función cardiaca normal mostradas por anomalías en ECG y trastornos de la motilidad ventricular. Además, se demostró que el neumococo invade los corazones de primates, de forma más generalizada en comparación con las microlesiones marcadas en ratones. Cuando se finalizó la terapia con antibióticos, el primate desarrolló cicatrices cardiacas como resultado de la alteración en la síntesis de colágeno del miocardio, lo que podría contribuir a la generación de arritmias y/o alterar la función ventricular izquierda como consecuencias a largo plazo de la neumonía neumocócica (33,34).

Como tal, surge un escenario peligroso de varios ciclos de retroalimentación positiva por el cual las infecciones respiratorias impactan negativamente en el sistema cardiovascular. En consecuencia, identificar los mecanismos subyacentes a la muerte celular y al daño cardiovascular durante la neumonía es de vital importancia para comprender y prevenir eventos cardiovasculares en estos pacientes.



**Figura 1. Mecanismos de lesión producidos por el *Streptococcus pneumoniae* en el miocardio.** Se muestra el daño generado desde la neumonía que causa una disfunción endotelial con el consecuente desequilibrio de O<sub>2</sub> en el miocardio, como también el papel de la PLY (neumolisina) que presenta esta bacteria y el desequilibrio de Ca<sup>+2</sup> intracelular que desencadena la alteración del ritmo, disminución de la contractibilidad y la liberación de troponinas a la circulación. Todo esto reflejado en los eventos cardiovasculares agudos como arritmias, IMA e insuficiencia cardiaca.

#### **4. Terapia y prevención**

La prevención primaria incluye vacunas contra el neumococo y la influenza, mientras que las intervenciones incluyen fármacos antiplaquetarios y la terapia dirigida contra la neumolisina, dentro de ella los antibióticos y estatinas.

##### **4.1. Antiagregación plaquetaria**

En vista del papel de la activación plaquetaria en la fisiopatología de los eventos cardiovasculares en la neumonía (5), se estudió la relevancia de fármacos antiagregantes plaquetarios, en la actualidad se cuenta con fármacos que cumplen esta función mediante la inhibición de tromboxanos A<sub>2</sub>, antagonistas de receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, inhibidores de GP IIb/IIIa, entre otros (35,36).

De los diversos agentes antiagregantes, la aspirina presenta una mayor cantidad de estudios en este grupo de pacientes, donde se obtuvo resultados que discrepan. En un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con neumonía ingresados en el hospital, los investigadores informaron una reducción estadísticamente no significativa del 37% en la mortalidad a corto plazo en aquellos pacientes que usaban aspirina, sin dejar evidencia convincente para el bloqueo crónico de la ciclooxigenasa plaquetaria más allá de la prevención secundaria (37–39).

Mientras que en un estudio más pequeño de pacientes adultos mayores con neumonía adquirida en la comunidad grave, los investigadores encontraron una asociación significativa entre el uso de dosis bajas de aspirina y una menor necesidad de Unidad Cuidados Intensivos y estancias hospitalarias más cortas (40). Por lo que se espera que la dosis de aspirina también sea un factor importante.

A su vez se demostró que la dosis diaria de 100 mg no era un factor protector para la aparición de infarto agudo de miocardio (41). Posteriormente se realizó un estudio prospectivo con una población mayor en donde la dosis de 100 mg fue administrada antes y durante el ingreso hospitalario. Durante el seguimiento, 16.2% de los pacientes en estudio fallecieron, 4.9% del grupo usuario de aspirina y 23.4% del grupo no usuario. Se encontró también, en aquellos que presentaron enfermedades cardiovasculares que no provocaron la muerte fue un 7%, de los cuales 4.9% en el grupo con aspirina y 8.3% en aquellos que no eran usuarios (37).

En el 2018 se publicó un estudio, donde se vio que al administrar ticagrelor (antagonista receptor P2Y12) en pacientes con neumonía se redujo los niveles de IL-6 demostrando un efecto antiinflamatorio, mostrando una mejoría más rápida y mayor reducción de complicaciones, a diferencia del clopidogrel donde no hubo beneficio en la morbimortalidad (38,42), sin embargo se requieren estudio clínicos a mayor escala.

#### **4.2. Neumolisina**

Anteriormente se describió el rol de la neumolisina en la patogénesis de las complicaciones cardiovasculares (25), siendo un objetivo de intervención terapéutica, siendo el uso de antibióticos que inhiben la producción de esta toxina por el *S. pneumoniae* y agentes que disminuyan la acción proinflamatoria de la toxina como las estatinas (39).

Dentro de los antibióticos estudiados se vio que la familia de los macrólidos presentan características antiinflamatorias secundarias, lo que permite una reducción de la toxina neumolisina que complementan su actividad antimicrobiana (10,11). A su vez tienen un nivel alto de penetración en el tejido donde atenúan las actividades

proinflamatorias de los neutrófilos, inhiben la generación de especies reactivas de oxígeno por neutrófilos y monocitos / macrófagos, aparentemente por un mecanismo de estabilización de la membrana (38,44).

En el 2014 se realizó un estudio donde se obtuvo que, en pacientes mayores hospitalizados con neumonía, el tratamiento que incluyó azitromicina en comparación con otros antibióticos se asoció con un menor riesgo de mortalidad a los 90 días y un menor riesgo de infarto de miocardio (44). Incluso en el contexto de la resistencia a los macrólidos, puede ser utilizado como complemento de los betalactámicos en el tratamiento de la enfermedad neumocócica grave (45).

El uso de estatinas frente a los eventos cardiovasculares en neumonía presentan una mayor aceptación, ya que el mecanismo de acción de esta familia farmacológica al impedir la síntesis de colesterol es quizás la intervención más efectiva para reducir la incidencia de eventos cardiovasculares (46), además poseen actividad antiinflamatoria abarcando otros tipos de células inflamatorias, incluidas las plaquetas (47).

Se observó una reducción en la mortalidad en pacientes a corto plazo (48) y que al momento del diagnóstico ya eran usuarios de estatinas (3,49). El fármaco que presentó una mejor respuesta en este cuadro fue la simvastatina, que atenúa la actividad de la neumolisina y su efecto antiinflamatorio debido a su propiedad de suprimir la generación de citocinas proinflamatorias (IL 1, IL 6 y TNF $\alpha$ ) (3,46).

#### **4.3. Inmunización**

Se conoce que la inmunización frente a la influenza es un factor protector frente a eventos cardiovasculares, en pacientes con insuficiencia cardíaca, donde se logró identificar una reducción de mortalidad cardiovascular y hospitalización por

insuficiencia cardíaca en pacientes vacunados contra la influenza (50). Por ello se han realizado estudios donde se busca encontrar el rol de la vacuna antineumocócica, teniendo resultados diversos y contradictorios (51–53).

Un gran estudio de casos y controles documentó una disminución significativa de >50% en la tasa de infarto de miocardio en pacientes a quienes se le administró la vacuna antineumocócica de polisacáridos (PPSV23) (21). Una revisión sistemática y metaanálisis de 11 estudios de cohortes que incluyó a 332,267 participantes, donde se concluyó que la administración de PPSV23 confirió protección transitoria tanto para infarto de miocardio como eventos cerebrovasculares (54).

En un estudio en población de adultos que se presentan con complicaciones cardiovasculares, la vacuna PPSV23 se asoció con una reducción del 58% en los eventos de síndrome coronario agudo que ocurren dentro de los 90 días posteriores a la neumonía (50). Pero este efecto protector podría depender del tiempo transcurrido desde la vacunación, ofreciendo mayor protección si la vacuna se recibió 2 años antes, donde se observó mayor asociación (OR 0,33) en comparación con la vacuna que se recibió 1 año antes que no mostró ninguna protección (55).

También se encontró en el uso de la vacuna dual contra influenza/neumococo una reducción marcada de la mortalidad, en enfermedad cerebrovascular isquémico e infarto agudo de miocardio. Se vio que la vacuna antineumocócica sola no mostro un efecto protector significativo (56). Sin embargo, ninguno de estos estudios fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados y no responden de forma concluyente si la vacunación antineumocócica realmente previene los eventos cardiovasculares agudos.

## **5. Conclusiones**

Se concluye en la presente revisión que los eventos cardiovasculares pueden ocurrir en pacientes con neumonía durante un episodio de hospitalización, así como después de que el paciente alcanza la estabilidad clínica o sea dado de alta. Los mecanismos de lesión al miocardio son explicados por la activación plaquetaria y trombótica, disfunción endotelial y el rol de la neumolisina. Esta última siendo el más importante, se introduce por la formación de poros en el miocardio, generando: alteraciones del ritmo, disminución de la contractilidad y la liberación de troponinas a la circulación, generando los diferentes eventos cardiovasculares agudos en la persona. De esta forma se puede plantear diversos puntos de enfoque para la terapia y prevención.

La terapia con aspirina y otros antiagregantes plaquetarios son prometedoras en la prevención de las principales complicaciones cardiovasculares y pulmonares en la neumonía. Los macrólidos y estatinas disminuyen la producción y bioactividad de la neumolisina, respectivamente.

La vacunación antineumocócica (PPSV23) puede presentar un efecto beneficioso en la reducción de eventos cardiovasculares adversos, sin embargo, aun los estudios no son concluyentes.

Mediante esta revisión orientamos al médico a ser consciente de estas complicaciones potencialmente mortales de la neumonía, para permitir un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado.

## 6. Recomendaciones

Aunque los resultados terapéuticos más actuales ayudan a mejorar los síntomas cardiovasculares e identificar las interacciones clave, se necesitan estudios clínicos a mayor escala que nos permitan ampliar el panorama para mejorar el estado del paciente.

## 7. Referencias bibliográficas

1. Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. Vol. 381, *The Lancet*. Lancet; 2013. p. 496–505.
2. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. Vol. 10, *The Lancet Infectious Diseases*. 2010. p. 83–92.
3. Feldman C, Anderson R. Prevalence, pathogenesis, therapy, and prevention of cardiovascular events in patients with community-acquired pneumonia. *Pneumonia*. 2016 Dec;8(1).
4. Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F, Dorca J, Gudiol F, Carratalà J. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2013 Jan;66(1):27–33.
5. Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, et al. Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2017;64(11):1486–93.
6. Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, Marrie TJ, Scott Obrosky D, Kapoor WN, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: Results from the pneumonia patient outcomes research team cohort study. *Arch Intern Med*. 2002 May 13;162(9):1059–64.
7. Peyrani P, Ramirez J. What is the Association of Cardiovascular Events with Clinical Failure in Patients with Community-Acquired Pneumonia? Vol. 27, *Infectious Disease Clinics of North America*. *Infect Dis Clin North Am*; 2013. p. 205–10.
8. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012 Feb 14;125(6):773–81.
9. Eman Shebl R, Hamouda MS. Outcome of community-acquired pneumonia with cardiac complications. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015 Jul;64(3):633–8.
10. Perry TW, Pugh MJ V., Waterer GW, Nakashima B, Orihuela CJ, Copeland LA, et al. Incidence of cardiovascular events after hospital admission for pneumonia. *Am J Med*. 2011 Mar;124(3):244–51.
11. Cilli A, Cakin O, Aksoy E, Kargin F, Adiguzel N, Karakurt Z, et al. Acute cardiac events in severe community-acquired pneumonia: A multicenter study. *Clin Respir J*.

2018 Jul 1;12(7):2212–9.

12. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. Vol. 103, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2019. p. 487–501.
13. Soto-Gomez N, Anzueto A, Waterer GW, Restrepo MI, Mortensen EM. Pneumonia: An arrhythmogenic disease? *Am J Med.* 2013 Jan;126(1):43–8.
14. Singanayagam A, Singanayagam A, Elder DHJ, Chalmers JD. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? Vol. 39, *European Respiratory Journal. Eur Respir J*; 2012. p. 187–96.
15. Brack MC, Lienau J, Kuebler WM, Witzenrath M. Cardiovascular sequelae of pneumonia. Vol. 25, *Current opinion in pulmonary medicine. NLM (Medline)*; 2019. p. 257–62.
16. Shenoy AT, Brissac T, Gilley RP, Kumar N, Wang Y, Gonzalez-Juarbe N, et al. *Streptococcus pneumoniae* in the heart subvert the host response through biofilm-mediated resident macrophage killing. *PLoS Pathog.* 2017 Aug 1;13(8).
17. Bartlett B, Ludewick HP, Lee S, Dwivedi G. Cardiovascular complications following pneumonia: Focus on pneumococcus and heart failure. Vol. 34, *Current Opinion in Cardiology. Lippincott Williams and Wilkins*; 2019. p. 233–9.
18. Anderson R, Feldman C. Review manuscript: Mechanisms of platelet activation by the pneumococcus and the role of platelets in community-acquired pneumonia. Vol. 75, *Journal of Infection. W.B. Saunders Ltd*; 2017. p. 473–85.
19. Malley R, Henneke P, Morse SC, Cieslewicz MJ, Lipsitch M, Thompson CM, et al. Recognition of pneumolysin by Toll-like receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Feb 18;100(4):1966–71.
20. Powers ME, Becker REN, Sailer A, Turner JR, Bubeck Wardenburg J. Synergistic Action of *Staphylococcus aureus*  $\alpha$ -Toxin on Platelets and Myeloid Lineage Cells Contributes to Lethal Sepsis. *Cell Host Microbe.* 2015;17(6):775–87.
21. Feldman C, Normark S, Henriques-Normark B, Anderson R. Pathogenesis and prevention of risk of cardiovascular events in patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. Vol. 285, *Journal of Internal Medicine. Blackwell Publishing Ltd*; 2019. p. 635–52.
22. Chung I, Lip GYH. Platelets and heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2623–31.
23. Cangemi R, Pignatelli P, Carnevale R, Bartimoccia S, Nocella C, Falcone M, et al. Low-grade endotoxemia, gut permeability and platelet activation in community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2016 Aug 1;73(2):107–14.
24. Mirsaeidi M, Peyrani P, Aliberti S, Filardo G, Bordon J, Blasi F, et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2010 Feb 1;137(2):416–20.
25. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: Results of the genetic and inflammatory markers of sepsis (GenIMS) study. *Arch Intern*

- Med. 2007 Aug 13;167(15):1655–63.
26. Milbrandt EB, Reade MC, Lee M, Shook SL, Angus DC, Kong L, et al. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Mol Med*. 2009 Nov;15(11–12):438–45.
  27. Brown AO, Mann B, Gao G, Hankins JS, Humann J, Giardina J, et al. *Streptococcus pneumoniae* Translocates into the Myocardium and Forms Unique Microlesions That Disrupt Cardiac Function. Wessels MR, editor. *PLoS Pathog*. 2014 Sep 18;10(9):e1004383.
  28. Brown AO, Millett ERC, Quint JK, Orihuela CJ. Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease. Vol. 191, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2015. p. 739–45.
  29. Gilley RP, González-Juarbe N, Shenoy AT, Reyes LF, Dube PH, Restrepo MI, et al. Infiltrated macrophages die of pneumolysin-mediated necroptosis following pneumococcal myocardial invasion. *Infect Immun*. 2016 May 1;84(5):1457–69.
  30. Shenoy AT, Beno SM, Brissac T, Bell JW, Novak L, Orihuela CJ. Severity and properties of cardiac damage caused by *Streptococcus pneumoniae* are strain dependent. *PLoS One*. 2018 Sep 1;13(9).
  31. Brissac T, Shenoy AT, Patterson LDA, Orihuela CJ. Cell invasion and pyruvate oxidase-derived H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> are critical for *Streptococcus pneumoniae*-mediated cardiomyocyte killing. *Infect Immun*. 2018 Jan 1;86(1).
  32. Alhamdi Y, Neill DR, Abrams ST, Malak HA, Yahya R, Barrett-Jolley R, et al. Circulating Pneumolysin Is a Potent Inducer of Cardiac Injury during Pneumococcal Infection. *PLoS Pathog*. 2015 May 1;11(5).
  33. Reyes LF, Restrepo MI, Hinojosa CA, Soni NJ, Anzueto A, Babu BL, et al. Severe pneumococcal pneumonia causes acute cardiac toxicity and subsequent cardiac remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Sep 1;196(5):609–20.
  34. Cangemi R, Calvieri C, Falcone M, Bucci T, Bertazzoni G, Scarpellini MG, et al. Relation of cardiac complications in the early phase of community-acquired pneumonia to long-term mortality and cardiovascular events. *Am J Cardiol*. 2015 Aug 15;116(4):647–51.
  35. Akinosoglou K, Alexopoulos D. Use of antiplatelet agents in sepsis: A glimpse into the future. Vol. 133, *Thrombosis Research*. 2014. p. 131–8.
  36. Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013 Jan 2;13(SUPPL.2):8–15.
  37. Falcone M, Russo A, Cangemi R, Farcomeni A, Calvieri C, Barillà F, et al. Lower mortality rate in elderly patients with community-onset pneumonia on treatment with aspirin. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1).
  38. Sexton TR, Zhang G, Macaulay TE, Callahan LA, Charnigo R, Vsevolozhskaya OA, et al. Ticagrelor Reduces Thromboinflammatory Markers in Patients With Pneumonia. *JACC Basic to Transl Sci*. 2018 Aug 1;3(4):435–49.
  39. Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and

- the cardiovascular system. *Lancet*. 2013 Feb;381(9865):496–505.
40. Winning J, Reichel J, Eisenhut Y, Hamacher J, Kohl M, Deigner HP, et al. Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: Clinical impact and underlying mechanisms. *Platelets*. 2009 Feb 7;20(1):50–7.
  41. Cangemi R, Casciaro M, Rossi E, Calvieri C, Bucci T, Calabrese CM, et al. Platelet activation is associated with myocardial infarction in patients with pneumonia. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Nov 4;64(18):1917–25.
  42. Gross AK, Dunn SP, Feola DJ, Martin CA, Charnigo R, Li Z, et al. Clopidogrel treatment and the incidence and severity of community acquired pneumonia in a cohort study and meta-analysis of antiplatelet therapy in pneumonia and critical illness. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 Feb;35(2):147–54.
  43. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. Vol. 371, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2014. p. 1619–28.
  44. Anderson R, Tintinger G, Cockeran R, Potjo M, Feldman C. Beneficial and harmful interactions of antibiotics with microbial pathogens and the host innate immune system. Vol. 3, *Pharmaceuticals*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2010. p. 1694–710.
  45. Falcone M, Russo A, Shindo Y, Farcomeni A, Pieralli F, Cangemi R, et al. A hypothesis-generating study of the combination of aspirin plus macrolides in patients with severe community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb 1;63(2).
  46. Corrales-Medina VF, Musher DM. Immunomodulatory agents in the treatment of community-acquired pneumonia: A systematic review. Vol. 63, *Journal of Infection*. 2011. p. 187–99.
  47. Rosch JW, Boyd AR, Hinojosa E, Pestina T, Hu Y, Persons DA, et al. Statins protect against fulminant pneumococcal infection and cytolysin toxicity in a mouse model of sickle cell disease. *J Clin Invest*. 2010 Feb 1;120(2):627–35.
  48. Chalmers JD, Short PM, Mandal P, Akram AR, Hill AT. Statins in community acquired pneumonia: Evidence from experimental and clinical studies. Vol. 104, *Respiratory Medicine*. *Respir Med*; 2010. p. 1081–91.
  49. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marrie TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: Population based prospective cohort study. *Br Med J*. 2006 Nov 11;333(7576):999–1001.
  50. Tralhão A, Póvoa P. Cardiovascular Events after Community-Acquired Pneumonia: A Global Perspective with Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med*. 2020 Feb 3;9(2):414.
  51. Ren S, Newby D, Li SC, Walkom E, Miller P, Hure A, et al. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Hear*. 2015 Jun;2(1):e000247.
  52. Horwood F, Macfarlane J. Pneumococcal and influenza vaccination: Current

situation and future prospects. Vol. 57, Thorax. 2002.

53. Siriwardena AN, Gwini SM, Coupland CAC. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: Matched case - Control study. CMAJ. 2010 Oct 19;182(15):1617–23.
54. Siriwardena AN, Asghar Z, Coupland CCA. Influenza and pneumococcal vaccination and risk of stroke or transient ischaemic attack-Matched case control study. Vaccine. 2014 Mar 10;32(12):1354–61.
55. Lamontagne F, Garant MP, Carvalho JC, Lanthier L, Smieja M, Pilon D. Pneumococcal vaccination and risk of myocardial infarction. CMAJ. 2008 Oct 7;179(8):773–7.
56. Hung IFN, Leung AYM, Chu DWS, Leung D, Cheung T, Chan CK, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: A prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2010 Nov;51(9):1007–16.