



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PROGRAMA DOCTORADO EN MEDICINA

BIOMARCADORES INFLAMATORIOS Y CARDIACOS
COMO PREDICTORES DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD EN
NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Tesis Doctoral presentada por:

Irene Aldás Criado

Directora:

Dra. Rosario Menéndez Villanueva

Tutor:

Dr. Gustavo Juan Samper

Octubre de 2019

Dra. Rosario Menéndez Villanueva, Jefa del Servicio de Neumología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado “**Biomarcadores inflamatorios y cardiacos como predictores de eventos cardiovasculares y mortalidad en neumonía adquirida en la comunidad**”, ha sido realizado por Dña. Irene Aldás Criado, para optar al título de Doctora por la Universitat de València.

Valencia, octubre de 2019.

Fdo. Rosario Menéndez Villanueva.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral está dedicado a todas las personas que la han hecho posible. A todas ellas, mis más sinceros agradecimientos.

A la Dra. Rosario Menéndez, directora de tesis, por servirme de inspiración y ejemplo para adentrarme en el “mundo” de la investigación. Gracias por la dedicación, orientación y supervisión desarrollada durante estos años.

Al Dr. Gustavo Juan, tutor de la tesis, por su colaboración y por transmitir su pasión por la especialidad en las clases de la facultad de medicina donde descubrí la Neumología.

Agradecer a todos los que componéis el Grupo de Investigación de Infecciones Respiratorias del IIS del Hospital La Fe de Valencia, vuestra dedicación y trabajo. En especial a las enfermeras del grupo, Alexandra y Alba, por vuestra profesionalidad e implicación en cada uno de los proyectos, que sin vosotras no serían posibles. A Luz, por tus palabras de aliento en cada una de mis visitas a la torre A, y a Raúl, mi “R” mayor, por ser partícipe de mi crecimiento personal y tu positivismo, gracias.

A mi familia, en especial a mis padres, Teresa y Jaime, y a Emilio, por vuestra paciencia infinita y amor incondicional, que os hace creerme capaz de todo, y aún más importante, recordármelo cuando se me olvida.

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	17
NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.....	17
NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD Y EVENTOS CARDIOVASCULARES	18
PATOGENESIS.....	19
Respuesta inflamatoria local y sistémica	19
Estado protrombótico y activación de plaquetas.....	22
Hipoxia tisular	23
Daño mediado por el patógeno	23
BIOMARCADORES EN LA NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	24
BIOMARCADORES INFLAMATORIOS	25
Proteína C reactiva	25
Procalcitonina.....	25
Citocinas	25
Estado actual	26
BIOMARCADORES CARDIOVASCULARES	27
Proadrenomedulina.....	27
Endotelina-1	28
Troponina	28
Estado actual	29
2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS	31
3. OBJETIVOS	33
OBJETIVO PRINCIPAL.....	33
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	33
4. METODOLOGÍA.....	37
DISEÑO Y PACIENTES A ESTUDIO	37
PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	37
Ingreso.....	37
Control a los 30 días	39
Control 90 días y al año	40
EVENTOS CARDIOVASCULARES OBJETIVO	40
MUESTRAS.....	41

Microbiológicas	41
Biomarcadores	43
ANALISIS ESTADISTICOS.....	43
Tamaño Muestral	44
Cohorte Global	44
Cohorte Biomarcadores	45
5. RESULTADOS	49
PARTE 1: EVENTOS CARDIOVASCULARES TEMPRANOS Y TARDIOS EN PACIENTES	
INGRESADOS POR NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	50
CARACTERIZACION DE LA MUESTRA.....	50
Datos generales	50
Etiología de la neumonía	52
EVENTOS CARDIOVASCULARES.....	53
INFLUENCIA DEL HUESPED, LA GRAVEDAD Y LA ETIOLOGÍA	54
Análisis univariante	54
Análisis multivariante	55
MORTALIDAD Y EVENTOS CARDIOVASCULARES.....	57
Resultados multivariante	58
PARTE 2: IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	
CON RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES TEMPRANOS Y TARDIOS MEDIANTE	
BIOMARCADORES	61
RESULTADOS GENERALES.....	61
BIOMARCADORES CARDIACOS Y EVENTOS CARDIOVASCULARES	65
Niveles de biomarcadores	65
Cinética Biomarcadores	68
Curvas ROC	69
Análisis multivariados	71
Predicción de eventos cardiovasculares tempranos	71
Predicción de eventos cardiovasculares tardíos	74
6. DISCUSION	79
PRINCIPALES HALLAZGOS	79
Cohorte Global	79
Cohorte Biomarcadores	79

EVENTOS CARDIOVASCULARES.....	79
FACTORES DEL HUÉSPED, GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA Y SU ETIOLOGIA	80
MORTALIDAD.....	82
BIOMARCADORES	82
Biomarcadores cardiovasculares y eventos cardiovasculares tempranos.....	83
Biomarcadores y eventos cardiovasculares tardíos	84
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	85
APLICABILIDAD CLÍNICA.....	86
7. CONCLUSIONES FINALES.....	89
8. BIBLIOGRAFÍA.....	91
9. ABREVIATURAS Y SIMBOLOS.....	101
10. ANEXOS	102
ANEXO 1: PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS DURANTE EL INGRESO	102
ANEXO 2: ARTICULO ORIGINAL “COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA PATIENTS AT RISK FOR EARLY AND LONG-TERM CARDIOVASCULAR EVENTS ARE IDENTIFIED BY CARDIAC BIOMARKERS”. CHEST 2019.....	102
ANEXO 3: ARTICULO ORIGINAL “EVENTOS CARDIOVASCULARES TEMPRANOS Y TARDIOS EN PACIENTES INGRESADOS POR NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD”	102

INDICE DE ILUSTRACIONES, TABLAS Y FIGURAS

ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Incidencia de hospitalización por NAC en Europa en pacientes adultos.

Ilustración 2. Mortalidad por NAC en Europa en pacientes adultos.

Ilustración 3. Patogénesis de neumonía adquirida en la comunidad bacteriana.

TABLAS

Tabla 1. Escalas pronósticas en neumonía adquirida en la comunidad: PSI y CURB-65.

Tabla 2. Características de la cohorte global y en función del desarrollo o no de eventos cardiovasculares tempranos y tardíos. Datos presentados como media, mediana (rango IQ) o número (%).

Tabla 3. Diagnóstico etiológico de la población.

Tabla 4. Eventos Cardiovasculares intrahospitalarios, a los 30 días y tardíos.

Tabla 5. Modelos para las variables seleccionadas y eventos cardiovasculares tempranos y tardíos.

Tabla 6. Modelos de las variables seleccionadas y mortalidad temprana y tardía.

Tabla 7. Número de ECV tempranos y tardíos en los 730 pacientes (algún paciente con más de un evento).

Tabla 8. Características de la población en función del desarrollo de ECV tempranos y tardíos, excluyendo en el grupo de ECV tardíos pacientes con ECV en ambos periodos.

Tabla 9. Comparación de niveles de biomarcadores cardiacos e inflamatorios en función del desarrollo de eventos cardiovasculares tempranos y tardíos.

Tabla 10. Comparación de niveles de biomarcadores cardiacos e inflamatorios en función del desarrollo de ECV tempranos y tardíos en el subgrupo de pacientes sin cardiopatía previa.

Tabla 11. Correlación entre biomarcadores día 1/30.

Tabla 12. Factores independientes asociados con eventos cardiovasculares tempranos.

Tabla 13. Factores independientes asociados con eventos cardiovasculares tardíos (excluyendo pacientes con eventos tempranos).

FIGURAS

Figura 1. ECV acumulados durante los diferentes periodos de seguimiento: hospitalización, a los 30 días y al año.

Figura 2. Porcentaje de pacientes con neumonía neumocócica y neumonía no neumocócica que desarrollaron eventos cardiovasculares tempranos y tardíos.

Figura 3. Mortalidad secundaria a ECV a los 30 días y al año de seguimiento expresada en número absoluto.

Figura 4. Probabilidad de mortalidad temprana asociada a la edad, la clase funcional PSI, hipoxemia severa y ECV en el ingreso. En los cuadrantes superiores se muestra la probabilidad de muerte para cada edad (0 a 100 años) y para cada clase funcional PSI (la línea corresponde a la probabilidad media y el sombreado a su intervalo de confianza). En los cuadrantes inferiores se muestra la probabilidad (media e intervalo de confianza) de muerte tardía en presencia o ausencia de hipoxemia severa y de ECV ingreso.

Figura 5. Probabilidad de mortalidad tardía asociada a la edad, la clase funcional PSI, hipoxemia severa y ECV tempranos. En los cuadrantes superiores se muestra la probabilidad de muerte para cada edad (0 a 100 años) y para cada clase funcional PSI (la línea corresponde a la probabilidad media y el sombreado a su intervalo de confianza). En los cuadrantes inferiores se muestra la probabilidad (media e intervalo de confianza) de muerte tardía en presencia o ausencia de hipoxemia severa y de ECV tempranos.

Figura 6. Cinética de los biomarcadores inflamatorios y cardiovasculares.

Figura 7. Representación gráfica de las curvas ROC de cada biomarcador para el diagnóstico de eventos cardiovasculares. A: determinación día 1 y ECV tempranos. B: determinación día 30 y ECV tardíos.

Figura 8. OR (IC) de cada biomarcador (C1) cardiaco y combinado con IL-6 para la aparición de ECV tempranos.

Figura 9. OR (IC) de cada biomarcador (C3) cardiaco y combinado con IL-6 para la aparición de ECV tardíos.

INTRODUCCION

NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LA NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

PATOGENESIS

Respuesta inflamatoria sistémica

Estado protrombótico y activación de plaquetas

Hipoxia tisular

Daño mediado por el patógeno

BIOMARCADORES EN LA NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

BIOMARCADORES INFLAMATORIOS

Proteína C reactiva

Procalcitonina

Citocinas

BIOMARCADORES CARDIOVASCULARES

Proadrenomedulina

Endotelina-1

Troponina

Peptido natriurético atrial tipo B

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

OBJETIVOS

PRIMARIO

SECUNDARIOS

1. INTRODUCCIÓN

NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) a pesar de ser una enfermedad ampliamente estudiada y con grandes avances en el conocimiento en los últimos años, sigue siendo un problema importante de salud asociado a una alta morbimortalidad mundial. En Europa, la incidencia anual de la NAC en adultos oscila entre 1,07 a 1,2 casos por 1000 personas-año (1), mientras que en los Estados Unidos alcanza los 2.4 casos por 1000 personas-año (2). Según datos de la OMS de 2016 las infecciones de vías respiratorias inferiores fueron responsables de 3 millones de muertes situándose como la cuarta causa de muerte mundial y la primera de causa infecciosa (3). Estas cifras proporcionan una visión general de la relevancia de esta infección, aunque la mortalidad en la NAC está condicionada de manera importante por factores individuales del huésped. La edad, algunas comorbilidades y el estado inmunitario (inmunosupresión, senescencia, etc.) son claves. Otro componente decisivo es la gravedad inicial de la neumonía, factor ampliamente reconocido que influye en la supervivencia. En la ilustración 1 se muestra el número de pacientes hospitalizados por NAC por cada 100.000 habitantes en Europa, mientras en la ilustración 2, la mortalidad secundaria a la infección, que en España se sitúa en torno al 10-19%.

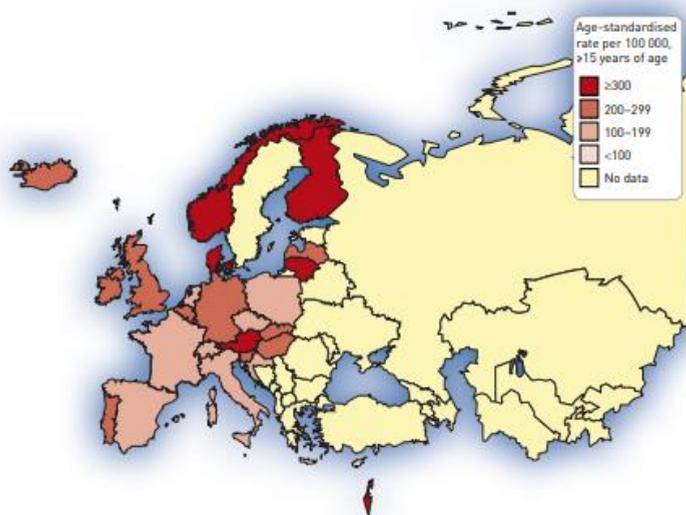


Ilustración 1. Incidencia de hospitalización por NAC en Europa en pacientes adultos. Fuente: datos de la OMS (2011) y Eurostat (2012).

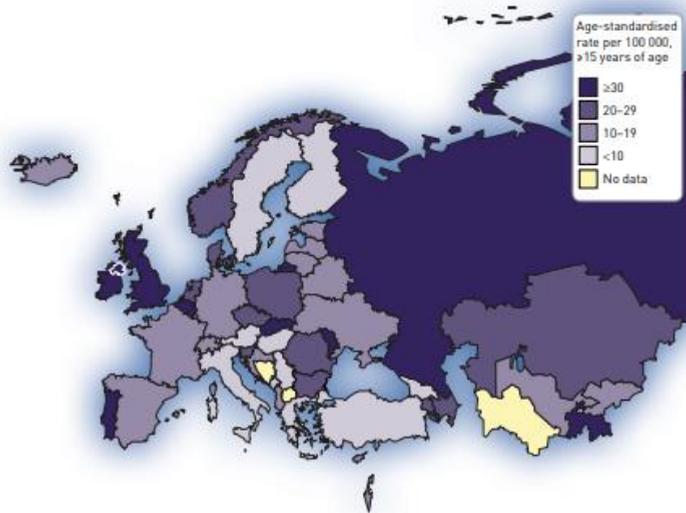


Ilustración 2. Mortalidad por NAC en Europa en pacientes adultos. Fuente: datos de la OMS y bases de datos europeas (2011).

Un hecho que contribuye a la importancia de la NAC, además de las cifras nada despreciables de morbimortalidad de la infección aguda, es que el riesgo de mortalidad persiste incluso años después de resolverse el episodio agudo. Este exceso de riesgo tras ajustar por edad y comorbilidad, se ha relacionado en gran medida (hasta en el 30% de los casos) con enfermedades cardiovasculares, incluso en pacientes sin antecedentes de enfermedad previa (4).

NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

Los eventos cardiovasculares (ECV) son un problema de salud global por su elevada prevalencia. En Europa son la principal causa de muerte en ambos sexos con 4.1 millones de muertes (46% del total) (5). En los últimos años se ha producido un creciente interés por la asociación entre infección y aparición de eventos cardiovasculares, con datos aportados por estudios epidemiológicos y observacionales (6,7). Específicamente en la neumonía adquirida en la comunidad, la frecuencia de estas complicaciones varía en los diferentes estudios entre el 12 y 30% (9,10), los cuales abarcan también distintos periodos de seguimiento. El riesgo de eventos cardiovasculares es mayor en la fase aguda de la infección, concretamente en los

primeros días tras el diagnóstico de la misma, ya que el 90% de las complicaciones ocurren en los primeros 7 días y más de la mitad en las primeras 24 horas (11). Además, este riesgo no desaparece superada la infección, sino que se mantiene durante un amplio periodo de tiempo, que puede llegar incluso a los 10 años (12–14), y es responsable de hasta el 30% de la mortalidad (12,13).

Los principales eventos asociados a la NAC son: infarto agudo de miocardio, edema agudo de pulmón, arritmia de nueva aparición o empeoramiento de previa, ictus isquémico y tromboembolismo pulmonar (10,15). Factores como la edad, la gravedad inicial de la neumonía, y la presencia de enfermedad cardiovascular influyen sobre el desarrollo de las complicaciones y/o mortalidad durante el periodo agudo y hasta los 30 días (9,10,16), aunque también pueden aparecer eventos en ausencia de cardiopatía crónica conocida (17). Por este motivo, algunos autores consideran la neumonía, por sí misma, un factor de riesgo cardiovascular (17–20). La mayoría de los estudios analizan los factores relacionados con la aparición de ECV tempranos (durante la hospitalización y hasta los 30 días) sin que esté tan bien definido su potencial efecto sobre la aparición de eventos a largo plazo.

PATOGÉNESIS

La principal hipótesis postulada para explicar el nexo entre NAC y ECV es que la neumonía actuaría como desencadenante de diferentes mecanismos que tendrían como resultado eventos isquémicos, miocárdicos y cerebrovasculares, trombóticos, insuficiencia cardíaca y aparición de arritmias. En revisiones recientes acerca de la patogenia de los ECV asociados a la NAC, como las realizadas por Felman *et al.* y Restrepo *et al.*, los principales mecanismos propuestos hasta el momento incluyen la respuesta inflamatoria, local y sistémica, la hipoxemia, la disfunción del endotelio vascular, la inducción de un estado protrombótico y el daño directo del patógeno sobre el miocardio (16,21,22).

Respuesta inflamatoria local y sistémica

El primer paso de los patógenos productores de neumonía es colonizar la vía aérea superior, gracias a la expresión de adhesinas capaces de fijarlos a las células epiteliales. Desde aquí son capaces de invadir la vía aérea inferior. Este fenómeno se produce bien, como consecuencia de la modificación genotípica del microorganismo y expresión de un fenotipo de

mayor virulencia, como consecuencia de una situación de inmunocompromiso del huésped, o por ambas.

Durante la fase inicial de la neumonía se genera una respuesta inflamatoria inicialmente local, desencadenada por la interacción del patógeno con el sistema inmunitario del huésped. En el pulmón, los macrófagos intraalveolares son las células del sistema inmune innato encargadas de este reconocimiento a través de la unión entre los receptores celulares y las estructuras antigénicas bacterianas: lipoproteínas, peptidoglicanos, DNA, RNA bacteriano y toxinas; que tiene como consecuencia la síntesis y liberación de mediadores inflamatorios como IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 y TNF. Estas sustancias entre otros efectos producen quimiotaxis de las células inflamatorias hasta el lugar de la infección. Mediante el incremento de la permeabilidad endotelial migran desde el torrente sanguíneo hasta el espacio alveolar a través de la membrana alveolo-capilar, conformando el exudado inflamatorio (intraalveolar) de monocitos y, en su mayoría, neutrófilos. La actividad neutrofílica frente al microorganismo mediada por proteasas y activación del complemento, es no solo responsable de la eliminación del microorganismo, sino también del daño pulmonar agudo inicialmente local. La ausencia o fallo en los mecanismos de control de la respuesta inflamatoria, conduce a un incremento de este daño alveolar, ya no solo derivado del efecto de las toxinas del propio microorganismo, sino del efecto de proteasas y radicales libres generados por una fagocitosis indiscriminada. Mecanismos que, por otro lado, favorecen la diseminación de la bacteria y de las citocinas fuera del aparato respiratorio, transformando la respuesta inicialmente local en una respuesta inflamatoria sistémica y activando vías que favorecen un estado protrombótico.

En resumen, es de vital importancia que el huésped desarrolle una respuesta inflamatoria equilibrada, suficiente para contener y eliminar la infección, y que posteriormente se autolimita, dando paso a fenómenos de reparación. De lo contrario, la inflamación inicialmente local si es excesiva desembocará en inflamación sistémica con la posibilidad de daño multiorgánico y muerte (23).

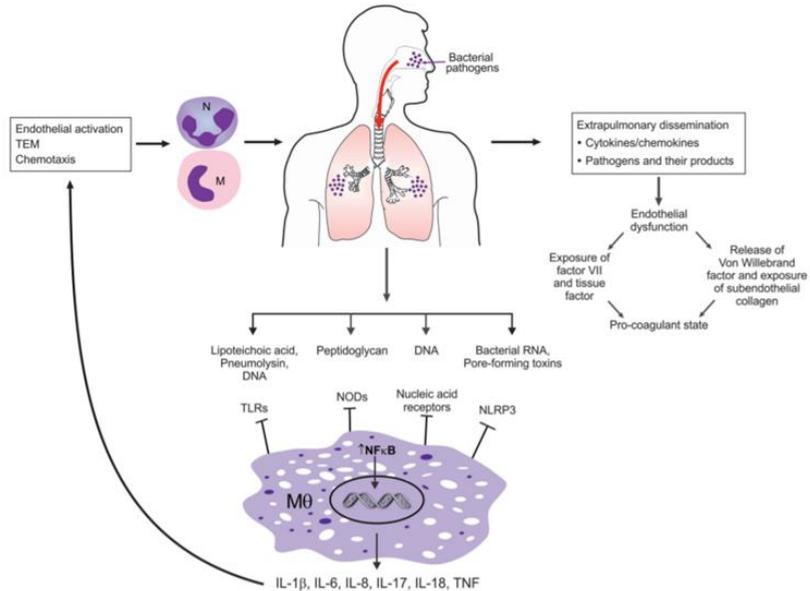


Ilustración 3. Patogénesis de neumonía adquirida en la comunidad bacteriana. Extraída de C. Felman, A. Ronald. Chest (2015).

Como hemos visto el perfil inflamatorio y la capacidad de generar una respuesta inmune adecuada son determinantes en la resolución de la enfermedad, pero también pueden condicionar el pronóstico del paciente. Existe evidencia que sugiere que las infecciones agudas pueden desencadenar la inflamación directamente en los vasos coronarios además de la propia inflamación sistémica (18). Un alteración en el equilibrio entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios desestabilizaría las placas de aterosclerosis y aceleraría su progresión, incluso generando su ruptura en algunos casos (24,25), que desencadenaría eventos isquémicos agudos (coronarios o cerebrales). Aunque son aspectos no tan bien conocidos, la intensidad de la respuesta inflamatoria inicial o cuanto tiempo persiste la inflamación tras el alta, podrían ser factores determinantes en el desarrollo de las complicaciones cardiacas asociadas a la neumonía adquirida en la comunidad, a corto y largo plazo respectivamente.

Estado protrombótico y activación de plaquetas

En los últimos años, son múltiples los estudios en torno al papel de las plaquetas y la coagulación en el desarrollo de ECV asociados a la NAC. Una situación frecuente en la infección como es la alteración en la concentración de plaquetas en suero (trombocitosis y trombocitopenia), se ha asociado con mayor mortalidad intrahospitalaria en la neumonía (26). Aunque en el estudio, no se relacionó específicamente con mortalidad secundaria a complicaciones cardiovasculares, la trombosis es un conocido factor protrombótico.

Tan determinante para la formación del trombo es la presencia de plaquetas como su activación. De hecho, niveles elevados de sustancias circulantes activadoras de plaquetas como CD-40 ligando, P-selectina y el tromboxano B₂, se han mostrados predictores de infarto agudo de miocardio (27). Sin embargo, la activación plaquetar no se produce exclusivamente por la acción de estos mediadores endógenos sino también por la interacción huésped-patógeno. Sustancias de la pared bacteriana (endotoxinas, peptidoglicanos, ácidos lipoproteicos), el propio DNA y toxinas como la neumolisina y la alfa-hemolisina estafilocócica (23,24), son capaces de activarlas mediante la unión a TLR (*toll like receptor*) y otros receptores presentes en las plaquetas (30,31). In vitro se ha demostrado que neumococo y estafilococo interactúan con el factor plaquetar 4 resultando en un vía de activación de GPIIb/IIIa (32), protrombótica.

Como resultado de la activación de las plaquetas, bien por la respuesta inflamatoria del huésped o por sustancias del propio patógeno, se genera un estado protrombótico con agrupación de las plaquetas, y lo que es más importante, la unión entre plaquetas y neutrófilos, y de estas con las células endoteliales. In vivo, tras la activación plaquetar se forman NETs o “neutrophil extracellular traps” (33) que contribuyen a la aterotrombosis, principalmente, por efecto citotóxico de sus histonas sobre el endotelio (34).

En definitiva, la activación de las plaquetas por las diferentes vías descritas conduce a la producción de disfunción endotelial, daño microvascular y coagulación, fenómenos implicados en la patogenia de eventos cardiovasculares, isquémicos y trombóticos, asociados a la NAC.

Hipoxia tisular

Una de las consecuencias directas de la neumonía que más preocupa en el momento agudo es la hipoxia tisular. La ocupación progresiva del espacio alveolar por un exudado inflamatorio conduce a la hipoxemia por una alteración de la relación normal entre ventilación y perfusión (V/Q), que impide un adecuado intercambio gaseoso a través de la membrana alveolo-capilar. Si esta ocupación es completa, la ausencia de ventilación alveolar conduce a un efecto shunt, es decir, la sangre tras pasar por los capilares alveolares persistirá con bajo contenido de oxígeno y en consecuencia todos los tejidos incluyendo de los órganos vitales pueden entrar en hipoxia.

Existen mecanismos de compensación como la vasoconstricción selectiva a nivel pulmonar, permite derivar el flujo de sangre hacia las zonas bien ventiladas, así como constricción sistémica que permite derivar el gasto cardiaco hacia los órganos vitales. Además, contamos con mecanismos externos para revertir esta situación como es la administración de concentraciones más elevadas de oxígeno y/o soporte ventilatorio. Desde que se inicia la neumonía hasta que se instaura un adecuado tratamiento (oxigenoterapia y/o ventilatorio) o por fracaso del mismo, con incremento de la extensión de la neumonía y ocupación alveolar (hipoxemia refractaria), se producirá en mayor o menor grado hipoxia tisular.

La hipoxia tisular tendrá un efecto perjudicial para todas las células, pero en especial a aquellos más sensibles como el miocardio. Además de la hipoxia tisular, consecuencia del bajo contenido de oxígeno en la sangre, otro efecto a tener en cuenta en la neumonía que se presenta con sepsis es la activación del sistema nervioso simpático. Derivado del efecto catecolaminérgico aumenta la frecuencia cardiaca y la contractilidad miocárdica, incrementando el consumo de oxígeno, y por otro lado aumentan las resistencias vasculares que limita la llegada de flujo de sangre al miocardio, más aún si existe vasculopatía de base. El desequilibrio entre aporte y consumo de oxígeno en el miocardio se traduce en isquemia, alteración de la contractilidad miocárdica y a alteraciones del ritmo.

Daño mediado por el patógeno

Fue en 2007 cuando se publicó por primera vez la asociación entre *S. pneumoniae* y eventos cardiacos agudos (35). En modelos animales de ratón y mono se ha comprobado la capacidad del neumococo de invadir y genera daño directo sobre el miocardio (36,37). Este fenómeno se produciría en los casos de neumonía con enfermedad neumocócica invasiva, es

decir, en las que existe una diseminación de la bacteria y su translocación hasta el miocardio, en ausencia de infiltración inflamatoria. La translocación estaría mediada por adhesinas de la pared celular, mientras que el daño de las células miocárdicas es debido a la acción de la toxina. La neumolisina es capaz de formar un poro en la membrana de las células miocárdicas, con la consiguiente necroptosis y apoptosis, que da lugar a microlesiones (36). Este daño agudo se traduce a nivel sérico en una elevación de los niveles de biomarcadores, con aumento significativo de troponinas y otros marcadores de daño miocárdico agudo (37).

Además, la reparación del daño tras tratamiento antibiótico se realiza mediante proliferación de miofibroblastos y depósitos de colágeno con formación de una cicatriz (37). A nivel fisiopatológico, este daño puede justificar alteración del normal funcionamiento y contractilidad del miocardio, así como de la conducción del estímulo eléctrico. Clínicamente esto se traduce en aparición de insuficiencia cardiaca y arritmias tras la neumonía.

Otro fenómeno descrito en modelos animales en la infección por neumococo es su capacidad de replicarse en el interior de macrófagos, generando un reservorio (38) principalmente a nivel del bazo que dificulta su erradicación. Si no se administra un tratamiento antibiótico con capacidad para penetrar intracelularmente, como por ejemplo los macrólidos, la persistencia de este reservorio puede contribuir a mantener un estado proinflamatorio y protrombótico, y favorecer así los ECV a largo plazo (39).

Otros muchos patógenos como *Chlamydomphila pneumoniae*, Bacterias gram negativas, *Mycoplasma pneumoniae* e influenza virus, se han relacionado con la producción de daño miocárdico, elevación de marcadores séricos y disfunción, a través de mecanismos no tan bien conocidos (22).

BIOMARCADORES EN LA NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Conforme se ha avanzado en el conocimiento sobre la patogenia de la propia infección y la respuesta del huésped, se han añadido nuevos biomarcadores de utilidad en el diagnóstico, estratificación del riesgo y pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad, A las clásicas citocinas proinflamatorias y marcadores procoagulantes, representantes de la respuesta inflamatoria, se han añadido recientemente marcadores endoteliales, inmunomoduladores y, de estrés y daño cardiaco.

BIOMARCADORES INFLAMATORIOS

La respuesta del huésped a la infección es compleja y requiere de un fino equilibrio, como ya se ha comentado en el apartado anterior de patogenia. Una adecuada respuesta inflamatoria es capaz de contener la diseminación del microorganismo y neutralizar sus efectos o de sus toxinas hasta eliminarlos, para a continuación restaurar la homeostasis (40). Una respuesta inflamatoria excesiva como ocurre en pacientes con sepsis por NAC grave, se asocia con efectos deletéreos sobre el propio huésped lo que limita el pronóstico (41,42). Los principales biomarcadores inflamatorios estudiados en la NAC se describen a continuación.

Proteína C reactiva

Proteína C reactiva (PCR), es una proteína de fase aguda utilizado ampliamente como marcador de inflamación sistémica, por su elevada sensibilidad y elevación temprana en respuesta al daño agudo. No es un marcador específico, ya que, se eleva además de por infección en respuesta a múltiples estímulos como traumatismos, quemaduras, necrosis celular, cáncer, etc. Su síntesis es llevada a cabo por los hepatocitos bajo el estímulo de citocinas inflamatorias como la IL-6, IL-1 y TNF alfa (43).

Procalcitonina

Es el precursor activo de la hormona calcitonina, perteneciente a la familia genética CALC-1. Comparado con la PCR es un marcador más específico de infección bacteriana, y más temprano, ya que se eleva a las dos horas del inicio de la misma, con una vida media de 24 horas (44). Su síntesis se inhibe por el interferón gamma, molécula sintetizada en la respuesta inflamatoria frente a la infección vírica. Aunque principalmente es útil para detectar sepsis bacteriana, también se eleva en la neumonía y otras situaciones de inflamación aguda como pancreatitis, apendicitis, quemaduras, politraumatismos y cirugías (45).

Citocinas

Se trata de una de las familias de mediadores de las células inmunitarias mejor conocidas. Las citocinas inflamatorias son moléculas que permiten interactuar a las células inmunitarias entre sí. Entre las mismas se encuentra el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y las

interleucinas uno (IL1) y seis (IL6), que se liberan a la sangre e inducen la activación celular: neutrófilos, monocitos, macrófagos, plaquetas y células endoteliales; y de diferentes cascadas: coagulación, fibrinolisis y complemento. Entre sus efectos también se encuentra el de activar la síntesis de mediadores lipídicos: eicosanoides y del factor activador de plaquetas; así como la síntesis de radicales libres y óxido nítrico.

Durante la respuesta inflamatoria sistémica o sepsis, junto a la liberación de citocinas inflamatorias se libera simultáneamente citocinas antiinflamatorias como la interleucina 10 (IL-10) y receptores solubles del TNF (46), que neutralizan su efecto.

Estado actual

Todos estos mediadores se han estudiado ampliamente y establecido su utilidad como marcadores de gravedad inicial, de fracaso terapéutico temprano y tardío, y pronóstico a corto y largo plazo. Estudios previos del grupo de investigación de infecciones respiratorias del ISS Hospital La Fe, muestran que altos niveles de citocinas (IL 6, IL 8 e IL 10), y otros biomarcadores inflamatorios (PCR y PCT) al ingreso y, sobre todo, su persistencia a las 72 horas se asocia a fracaso terapéutico y muerte (47). Mientras que el descenso de los mismos (IL 6, IL 8, PCR y PCT) a las 72 horas del inicio del tratamiento se asocia de forma significativa con ausencia de complicaciones graves como shock, necesidad de ventilación mecánica, ingreso en unidad de cuidados intensivos, y muerte (48). La combinación de criterios clínicos de estabilidad junto a niveles de PCR < 3 mg/ml, mostró una elevada capacidad para predecir ausencia de las complicaciones mayores descritas, con un área bajo la curva 0.85. Otra muestra de que la resolución de la inflamación es un factor clave en el pronóstico de la NAC, no solo durante la hospitalización sino también a largo plazo, fue demostrada en el estudio de Yende *et al.* (49). Cifras elevadas de citocinas inflamatorias (IL6) en el momento del alta de la NAC, como expresión de una situación de inflamación subclínica persistente, con independencia de los criterios clínicos de estabilidad de la infección, se asocian con mayor mortalidad al año por cualquier causa y causa específica: enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, cáncer e infecciones (49).

Por otro lado, los marcadores inflamatorios también se han relacionado con complicaciones cardiovasculares. Sabemos que algunas citocinas, como la IL6 y TNF-alfa, y marcadores de coagulación, como el fibrinógeno, se encuentran elevados en pacientes con enfermedades coronarias (50). Entre los muchos mecanismos descritos para explicar el nexo

entre infección aguda y eventos cardiovasculares, se encuentra la inflamación aguda. Esta reacción se produce directamente en la pared vascular coronaria (18) afectando a las placas de aterosclerosis, lo que se puede derivar en desestabilización e incluso rotura de la misma (24). En base a esto, parece plausible que los biomarcadores inflamatorios, además de marcadores de la infección lo sean de las complicaciones cardiovasculares agudas que tienen lugar durante la misma. Además, si tenemos en cuenta que hasta el 30% de la mortalidad de la NAC a largo plazo (un año) es secundaria a alguna causa cardiovascular, podrían tener algún papel también en los ECV a largo plazo. Aunque se desconoce cuánto tiempo persiste la inflamación tras el alta y si la duración o la intensidad en la fase inicial de NAC se correlaciona con mayor riesgo de eventos cardiovasculares a corto y largo plazo.

BIOMARCADORES CARDIOVASCULARES

Existe un interés creciente sobre la implicación y utilidad de biomarcadores más propios de la patología cardiovascular, en la neumonía adquirida en la comunidad. Durante la infección se activan diferentes mecanismos que generan daño miocárdico, endotelial, disfunción y alteración de las placas de ateroma, activación de las plaquetas y coagulación, entre otros. Derivado de estos procesos se liberan a la circulación sistémica mediadores detectables que nos permiten determinar la intensidad de estos fenómenos, y su relación con la gravedad y pronóstico de la infección.

Proadrenomedulina

La adrenomedulina al igual que la procalcitonina es un péptido perteneciente a la familia CALC-1-gen. Se sintetiza principalmente en el tejido cardiovascular, aunque también en riñón, medula adrenal, pulmones y neuronas. Actúa como potente vasodilatador y se libera en grandes cantidades en el síndrome inflamatorio sistémico, infeccioso y de otras causas (quemaduras, traumatismos, pancreatitis,...) (51). Es uno de los biomarcadores más estudiados además de potente vasodilatador, con propiedades inmunomoduladores y metabólicas (52). Por su inestabilidad y limitada vida media, su determinación es muy complicada, detectando la región media de la proadrenomedulina en su lugar.

Endotelina-1

Se trata de la principal isoforma in vivo de la endotelina. La principal función del péptido la ejerce a través de la unión a un receptor específico en el músculo liso de las arteriales produciendo un potente efecto vasoconstrictor. Sin embargo, también es considerada una citocina proinflamatoria por su papel inmunomodulador: activador de plaquetas, incrementando la expresión de adhesinas leucocitarias y síntesis de mediadores inflamatorios que generan disfunción vascular (53). Por este papel se ha relacionado con la patogénesis de enfermedades infecciosas como sepsis, neumonía y otras (54). La reducción de la inflamación obtenida con el uso de antagonistas de la endotelina (55), apoya la implicación patogénica de la endotelina en el daño pulmonar en la infección, y plantea la posibilidad de antagonistas del receptor de la endotelina y/o inhibidores como terapia adyuvante en la NAC (54). En modelos animales de neumonía se ha comprobado su síntesis en las células endoteliales, que se induce por la hipoxia y la propia infección pulmonar (56). En los últimos años, se ha planteado su utilidad como biomarcador en el diagnóstico y pronóstico de la neumonía. En el estudio de Kruger et al (57), la endotelina resultó predictor de mortalidad a los 28 y 180 días tras inicio de la NAC. Aunque como se ha mencionado previamente la infección no es el único estímulo para su síntesis, ya que también está incrementada su expresión en la fibrosis pulmonar, la hipertensión pulmonar y en síndrome de distrés respiratoria agudo (SDRA) (58)

Troponina

Las troponinas son un complejo proteico situado en las fibrillas miocárdicas, encargado de regular los niveles de calcio entre actina y tropomiosina. El complejo está formado por Troponinas T e I, específicas del miocardio, y troponina C, también presente en bajas concentraciones en el músculo estriado. Como resultado de la necrosis miocárdica se produce su liberación e incremento de los niveles detectables en el torrente sanguíneo. Aunque es el principal marcador de necrosis isquémica no es específico, pudiendo elevarse en ausencia de síndrome coronario agudo, como en el TEP con sobrecarga del VD, la miocarditis, en las taquiarritmias, ejercicio extenuante o en el paciente crítico.

Péptido natriurético atrial y tipo B

Se trata de un péptido de potente acción natriurética y diurética sintetizado por las aurículas y los ventrículos como respuesta a sobrecarga de presión o volumen en las cavidades cardiacas y liberados a la circulación sistémica. Diferenciamos una forma activa (BNP) y otra inactiva (N-terminal proBNP) obtenida a partir de la escisión enzimática de la primera. La NT-proBNP presenta algunas ventajas para su determinación respecto a BNP: una vida media prolongada y elevada estabilidad in vitro (59). Su principal utilidad como biomarcador es en la insuficiencia cardiaca, ya existe una correlación entre los niveles de proBNP y la disfunción del ventrículo izquierdo. Niveles inferiores a 300 pg/ml descarta razonablemente la insuficiencia cardiaca como causa de disnea aguda (60).

Como en el caso de los mediadores inflamatorios, se han publicado varios estudios sobre biomarcadores cardiovasculares y la NAC. La determinación de los niveles iniciales de biomarcadores cardiovasculares, en ausencia de patología cardiovascular previa, reflejan la intensidad del daño sobre el sistema cardiovascular, medida por la inflamación. Niveles elevados del péptido natriurético de tipo B y del péptido natriurético atrial (proANP), se asocia con mayor gravedad de la NAC (61). En el estudio de Lacoma *et al.*, además de proANP, se detectan niveles elevados de proADM, en aquellos pacientes que presentaron complicaciones graves durante el ingreso, y mostraron buena correlación con las escalas pronósticas PSI, CURB-65 y SCAP, de uso extendido en la NAC (62). Mientras que el aumento de la troponina sérica, en ausencia de síndrome coronario agudo, se ha relacionado con la severidad de la NAC y su evolución (63).

Estado actual

En cuanto a biomarcadores cardiovasculares y mortalidad en el NAC, el estudio más completo es el de Kruger *et al.* (57), en el que se estudia proBNP, proADM, proargininavasopresina (proAVP) y proendotelina-1. En el mismo, se compara la capacidad de estos nuevos biomarcadores de predecir supervivencia a corto y largo plazo (180 días), respecto a PCR, procalcitonina, conteo de leucocitos, tras ajustar por la gravedad inicial (al ingreso) cuantificada mediante la escala CURB-65. Los biomarcadores cardiacos (proADM, proANP, proendotelina-1) y la procalcitonina, han demostrado ser predictores de muerte en la NAC. Aunque el mejor predictor resultó la proADM, cuyos niveles elevados al alta incrementan en hasta cuatro veces el riesgo de muerte a los 30 días (57). En el estudio de Catherina L *et al.* se excluyó de marcadores de disfunción cardiaca, ProBNP (> 220 pmol/l) y troponina T (>50 ng/l) resultaron predictores de mortalidad por cualquier causa a los 30 días. Aunque tras

ajustar por edad y gravedad (PSI), solo proBNP mantuvo una buena capacidad de predicción (AUROC 0.85), similar al PSI (0.87) (64).

La aplicabilidad de los biomarcadores inflamatorios y cardiovasculares como marcadores de gravedad de la NAC y pronóstico, parece estar suficientemente fundamentada, aunque también presenta algunas limitaciones. En los últimos años, se ha incrementado notablemente el estudio de los biomarcadores cardiovasculares, aun así, la mayoría versan sobre marcadores inflamatorios, determinantes en la fase aguda, pero con peor capacidad para predecir mortalidad tras el alta de NAC. Además, los estudios publicados hasta el momento dejan aspectos por analizar, ya que no evalúan el estado de la inflamación tras la conclusión del episodio, solo su intensidad inicial y/o al alta (49). El estudio combinado de biomarcadores inflamatorios y cardiovasculares tiene interés desde una perspectiva fisiopatológica, ya que permitiría conocer distintos aspectos de la NAC. Cada vez toma más relevancia el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en el pronóstico de la neumonía durante la fase aguda y a largo plazo. Parece justificado dilucidar el papel de los biomarcadores en la predicción de dichas complicaciones.

2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS

Existe evidencia acerca del aumento de eventos cardiovasculares en situaciones de sepsis, como la que se produce en la neumonía adquirida en la comunidad. Estas complicaciones no solo influyen sobre el pronóstico durante la fase aguda, sino que condicionan la supervivencia a largo plazo. Aunque la edad, la gravedad inicial de la neumonía y la existencia de enfermedad cardiovascular son factores de riesgo para el desarrollo de los ECV y mortalidad, también se producen en ausencia de enfermedad cardiovascular, siendo la NAC un factor de riesgo por sí misma. Por el efecto directo del microorganismo y la reacción inflamatoria del propio huésped en respuesta a la infección, durante la infección aguda se desestabilizan el endotelio vascular y las placas de ateroma, y se genera disfunción miocárdica y un estado procoagulante. El resultado de todos estos fenómenos son eventos isquémicos, trombóticos, insuficiencia cardíaca y arritmias, principales ECV asociados a la NAC. Aspectos como la duración del periodo de inflamación y del daño cardiovascular, detectable mediante biomarcadores, no se ha esclarecido. Así como la utilidad de su determinación en la fase aguda, pero sobre todo en la de convalecencia, para identificar aquellos pacientes con riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad a largo plazo.

A partir de estas cuestiones pendientes de resolver, se han generado las siguientes hipótesis de trabajo para este estudio:

1. En la NAC se desencadena inflamación y daño que, además del efecto agudo, puede persistir tras el alta hospitalaria y se puede evaluar por la medición de biomarcadores.
2. La persistencia de biomarcadores inflamatorios y cardíacos elevados a los 30 días de la NAC, más que la intensidad inicial (día 1- día 4), se relaciona con mayor probabilidad de eventos cardiovasculares posteriores y mortalidad de cualquier causa.
3. La capacidad de predicción de eventos cardiovasculares y mortalidad tardía es superior en los marcadores cardíacos (proADM, proBNP, proET1 y troponina) que en los inflamatorios (PCR e IL 6), ajustado por edad y comorbilidad del paciente.
4. Es factible que la NAC más grave por *S. pneumoniae* y enfermedad neumocócica invasiva, presente una mayor inflamación y elevación de marcadores cardíacos, con más riesgo de eventos cardiovasculares y muerte.

3. OBJETIVOS

Mediante este estudio se investiga el potencial predictivo de eventos cardiovasculares tempranos y tardíos de los nuevos biomarcadores cardiovasculares: proADM, proendotelina 1, péptido natriurético de tipo B y troponina; en comparación con los biomarcadores inflamatorios: PCR, procalcitonina e IL 6. Para ello se estudia su evolución mediante determinaciones en el episodio agudo de la infección (día 1 y día 4) y tras el alta del episodio (día 30). Estos datos ayudaran a conocer de qué manera influye la intensidad inicial y la duración de la inflamación sobre el desarrollo de eventos cardiovasculares. Por otro lado, se valorará la influencia de los ECV tempranos y tardíos sobre la mortalidad global a los treinta días y al año de la neumonía adquirida en la comunidad.

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Estudiar el valor diagnóstico de los biomarcadores inflamatorios y cardiacos para identificar riesgo de eventos cardiovasculares, y mortalidad a largo plazo (1 año) en la Neumonía Adquirida en la Comunidad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

2. Comparar la capacidad de predicción entre los marcadores cardiovasculares (proADM, proBNP, proET1 y troponina) e inflamatorios (PCR ultrasensible, procalcitonina e IL 6) ajustado por edad y comorbilidad.
3. Analizar la cinética de los biomarcadores durante el episodio agudo de NAC y el impacto a largo plazo de la inflamación subclínica persistente tras el proceso agudo (día 30).
4. Estudiar si la NAC por *S pneumoniae* con enfermedad invasiva presenta mayores niveles de biomarcadores de inflamación y cardiacos respecto a otras etiologías, y con ello, un riesgo mayor de eventos cardiovasculares y muerte.

METODOLOGÍA

DISEÑO Y PACIENTES A ESTUDIO

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Ingreso

Control 30 días

Control 90 día y al año

EVENTOS CARDIOVASCULARES OBJETIVO

MUESTRAS

Microbiológicas

Biomarcadores

ANALISIS ESTADISTICOS

Tamaño muestral

Cohorte Global

Multivariantes para ECV

Multivariantes para mortalidad

Cohorte Biomarcadores

4. METODOLOGÍA

DISEÑO Y PACIENTES A ESTUDIO

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico en pacientes adultos que ingresaron por neumonía adquirida en la comunidad en nueve hospitales españoles. Se reclutaron de manera secuencial entre junio de 2012 y junio de 2015 pacientes con clínica de infección respiratoria aguda junto a la presencia de un infiltrado de nueva aparición en la radiografía de tórax, y que firmaron el consentimiento informado. En un centro, únicamente se incluyeron pacientes con neumonía producida por *S. pneumoniae*. Se excluyeron pacientes inmunodeprimidos por alguno de los siguientes motivos: ser portador de trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos, infección por VIH, enfermedad neoplásica en tratamiento activo con quimioterapia y tratamiento con más de 20 mg de prednisona durante más de un mes u otros inmunosupresores. Tampoco fueron incluidos aquellos pacientes con limitación terapéutica por patología en situación terminal, ni si habían estado ingresados en los 15 días previos al inicio de la clínica. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del centro coordinador del estudio (Hospital Universitari i Politècnic La Fe).

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Se siguió la evolución durante el ingreso hospitalario inicial por neumonía adquirida en la comunidad y posteriormente mediante tres controles: a los 30 días tras el alta de la neumonía, a los 90 días y al año.

Ingreso

Durante el ingreso se llevó a cabo una extensa recogida de datos mediante un protocolo estandarizado (ver anexo II) para todos los centros participantes. Se hizo constar el lugar de ingreso: planta de neumología, unidad de cuidados respiratorios intermedios o unidad de medicina intensiva. Se incluyó datos relativos al huésped como edad, sexo, hábitos tóxicos, estado vacunal, tratamientos previos al ingreso y comorbilidades. También datos analíticos, radiológicos y escalas de gravedad al ingreso, así como los resultados microbiológicos obtenidos.

Los hábitos tóxicos incluidos fueron abuso de alcohol, que se definió como ingesta en el año previo de más de 80 g/día de alcohol, y tabaquismo, considerando fumador activo los pacientes con un consumo mayor de 10 cigarrillos al día y exfumador en caso de cese de

consumo en al menos 6 meses previos. Se preguntó por la vacunación para el virus de la gripe en el año previo y para el neumococo. Entre los tratamientos, se preguntó por antibióticos recibidos en los dos meses previos, y fármacos crónicos con efecto sobre el sistema cardiovasculares como estatinas y antiagregantes.

La comorbilidad se definió en base a estudios publicados (65): cardíaca (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia o valvulopatía); pulmonar (tratamiento para asma, EPOC, bronquiectasias o afectación intersticial); renal (enfermedad renal previa a la neumonía documentada mediante cifras anormales de creatinina en suero); hepática (existencia previa de una enfermedad viral o tóxica del hígado); neurológica (presencia de síntomas de encefalopatía aguda o crónica, vascular o no vascular y/o demencia); diabetes mellitus (diagnóstico de intolerancia a la glucosa y tratamiento con antidiabéticos orales o insulina); y enfermedad neoplásica (cualquier tumor sólido activo al diagnóstico o que haya requerido de tratamiento en el año previo).

Relativo a la neumonía se recogieron datos clínicos, las características radiológicas del infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax como su extensión y localización, y datos analíticos, incluyendo medición de gases. La cuantificación de la gravedad de la infección se realizó mediante la escala Pneumonia Severity Index (PSI) (66), al ser una escala de mayor implantación nacional e internacional. Además, se recogió específicamente la variable insuficiencia respiratoria severa ($paO_2/FiO_2 < 250$ mmHg) y sepsis con disfunción de órgano (según los criterios establecidos en la Conferencia Internacional 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS) (67).

Durante el ingreso se siguió evolutivamente hasta el alta hospitalaria, la aparición de complicaciones cardiovasculares, así como la mortalidad por cualquier causa y por eventos cardiovasculares.

Tabla 1. Escalas pronósticas en neumonía adquirida en la comunidad: PSI y CURB-65.

ESCALA FINE / PSI			PUNTUACION	RIESGO
Factores demográficos	Edad	1 punto por año (- 10 puntos) mujer	< 50 puntos	I Bajo
	Vive en residencia	+10 puntos	51-70 puntos	II Bajo
Enfermedad de base	Renal	+10 puntos	71-90 puntos	III Bajo
	Hepática Cerebro-vascular Neoplasia	+20 puntos +10 puntos +30 puntos	90-130 puntos	IV Moderado
Exploración física	Deterioro agudo nivel de consciencia	+20 puntos	> 130 puntos	V Alto
	FR > 30 rpm FC > 125 lpm PAS < 90 mmHg T ^a <35 o >40 °C	+20 puntos +20 puntos +10 puntos +20 puntos +15 puntos		
Exploraciones complementarias	pH < 7.35	+30 puntos		
	BUN > 30 mg/dl Sodio < 134 mEq/L Glucosa > 13.9 mol/L Hto < 30% pO ₂ < 60 mmHg Derrame pleural	+20 puntos +20 puntos +10 puntos +10 puntos +10 puntos +10 puntos		
ESCALA CURB-65			PUNTUACIÓN	RIESGO
Confusión /Desorientación		1 punto	0-2 puntos 3 puntos 4-5 puntos	Bajo Moderado Alto
BUN > 19 mg/dl		1 punto		
FR > 30 rpm		1 punto		
PAS < 90 y/o PAD < 60 mmHg		1 punto		
Edad ≥ 65 años		1 punto		

Control a los 30 días

Se realizó mediante visita médica presencial en consultas de neumología a los 30 días tras el alta de la neumonía. Mediante este control clínico se completó la recogida de datos evolutivos de la infección, además de recogida detallada de los eventos cardiovasculares objetivo desarrollados en este periodo. El control se acompañó de dos exploraciones complementarias: una radiografía simple de tórax, para valorar evolutivamente la imagen y comprobar la resolución del infiltrado, y extracción sanguínea, con determinación de niveles de biomarcadores inflamatorios y cardiovasculares en fase de convalecencia, y serología de atípicas (ver apartado muestras microbiológicas). Los casos con persistencia del infiltrado

pulmonar en la radiología y posterior confirmación de un diagnóstico alternativo se excluyeron del estudio.

Control 90 días y al año

Estos dos controles no fueron presenciales, se realizó por revisión de la historia electrónica hospitalaria en todos ellos y entrevista telefónica en algunos casos. Se recolectaron datos clínicos; reingresos hospitalarios y el motivo de los mismos; complicaciones cardiovasculares desarrolladas; y mortalidad, global y secundaria a ECV.

EVENTOS CARDIOVASCULARES OBJETIVO

Se establecieron como objetivo los siguientes eventos cardiovasculares: accidente cerebrovascular (ictus y accidente isquémico transitorio), síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio y ángor inestable), debut de arritmia cardíaca o empeoramiento de previa, e insuficiencia cardíaca *de novo* o empeoramiento de previa y embolia pulmonar y/o trombosis venosa profunda.

El diagnóstico de IAM se realizó mediante la detección de curva de troponina con al menos un valor sobre el percentil 99 sobre el límite superior de referencia y evidencia de isquemia miocárdica con al menos uno de los siguientes criterios: 1. Síntomas de isquemia, 2. Cambios electrocardiográficos de isquemia: desarrollo de ondas Q, elevación del segmento ST superior a 2 mm en dos derivaciones contiguas en V1, V2, V3 y de 1 mm en el resto de las derivaciones, depresión del segmento ST o inversión de la onda T o aparición de un nuevo bloqueo de rama izquierda, 3. Obtención de imagen ecográfica que evidencie miocardio no viable de nueva aparición o alteración focal de la contractilidad miocárdica de nueva aparición.

La insuficiencia cardíaca de nuevo diagnóstico o empeoramiento de previa se diagnosticó en aquellos pacientes que presentaron signos clínicos de empeoramiento de edema agudo de pulmón o insuficiencia cardíaca congestiva (ingurgitación yugular, S3 o galope a la auscultación cardíaca, edema periférico, crepitantes bilaterales) documentados en la historia clínica por su médico responsable y una radiografía de tórax con hallazgos congruentes (cardiomegalia y redistribución vascular, derrame pleural bilateral y edema intersticio-alveolar bilateral) informados por radiología.

Las arritmias de nueva aparición se demostraron mediante registro electrocardiográfico que fue interpretado por el médico responsable y mediante consulta a cardiología en aquellos casos dudosos para determinar el tipo de arritmia. En pacientes con antecedentes conocidos de arritmia, se consideró un empeoramiento cuando presentaron cambios en la frecuencia o tipo de arritmia que tuvo como consecuencias cualquier alteración hemodinámica, con insuficiencia cardíaca o hipotensión, y que precisaron habitualmente de valoración por cardiología y ajuste del tratamiento habitual.

El desarrollo de eventos cerebrovasculares se determinó por la presencia de manifestaciones clínicas sugestivas y su confirmación posterior mediante prueba de imagen como tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética nuclear.

El diagnóstico de TVP se basó en la presencia de signos y síntomas sugestivos además junto con la confirmación mediante prueba de imagen ecografía Doppler o TC vascular. Del mismo modo se realizó el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, en esta ocasión la confirmación se realizó mediante TC vascular o gammagrafía pulmonar ventilación y perfusión.

Se clasificaron los eventos cardiovasculares en función del momento de desarrollo en tempranos o tardíos. Se consideraron tempranos los ocurridos en el ingreso hospitalario y hasta los 30 días; y tardíos los posteriores a los 30 días hasta el año. La misma división temporal se llevó a cabo para la mortalidad, distinguiendo entre mortalidad por cualquier causa y la ocurrida secundariamente a algún evento cardiovascular.

MUESTRAS

Microbiológicas

Con el objetivo de alcanzar el diagnóstico etiológico de la neumonía durante el ingreso se tomó diferentes muestras para su análisis y/o cultivo. En las primeras 48 horas se determinó antigenuria neumococo y *Legionella*, hemocultivos, gram y cultivo de esputo en pacientes con expectoración, y serología de bacterias atípicas. La realización de un frotis nasofaríngeo para virus respiratorios no se llevó a cabo de manera sistemática en todos los pacientes, si no en aquellos en los que existía una sospecha basada en factores de riesgo, datos epidemiológicos o características clínicas y radiológicas. La toma de muestras mediante procedimientos invasivos, como broncoscopia flexible para cepillado bronquial, broncoaspirado o lavado broncoalveolar

se realizó bajo criterio del clínico responsable. En los casos en que coexistía derrame pleural susceptible de realizar toracocentesis diagnóstica, se incluyó el estudio bioquímico, citológico y microbiológico del líquido pleural, este último mediante tinción gram y cultivo bacteriano en medio aerobio y anaerobio.

El estudio microbiológico se completó a los 30 días con una segunda serología de bacterias atípicas productoras de NAC. Se confirmó el diagnóstico en caso de seroconversión o incremento del título de inmunoglobulinas (IgG) específicas hasta los niveles diagnósticos establecidos y que se especifican a continuación.

Se tuvo en cuenta dos grados de certeza para el diagnóstico etiológico, diferenciando entre definitivo y probable. Se consideró el diagnóstico etiológico como definitivo si se cumplía uno de los siguientes criterios:

1. Hemocultivos positivos para una bacteria u hongo.
2. Líquido pleural o punción aspirativa transtorácica con cultivo positivo para un microorganismo patógeno.
3. Seroconversión, considerando como tal el incremento en 4 veces de los niveles de la IgG frente a *Chlamydia pneumoniae* (IgG > 1/512), *Chlamydia psittaci* (IgG > 1/64), *Legionella pneumophila* (IgG > 1/128), *Coxiella Burnetti* (IgG > 1/80), y virus respiratorios *Influenza A y B*, *parainfluenza 1 a 3*, *VRS*, *adenovirus* positivos; o unos niveles únicos aumentados de IgM anti *Chlamydia pneumoniae* > 1/32, *Coxiella Burnetti* > 1/80, y *Mycoplasma pneumoniae* a cualquier título.
4. Antígeno urinario para *Legionella* o Neumococo positivos.
5. Crecimiento bacteriano en los cultivos de aspirado bronquial (BAS) > 10⁵ ufc/ml, en el lavado broncoalveolar (BAL) > 10⁴ y en el catéter telescópado > 10³.
6. *Aspergillus spp.* fue considerado como etiología definitiva si concomitantemente existía una imagen compatible en el TC torácico y/o confirmación histológica.

Se consideró como diagnóstico probable:

1. Cultivo de esputo positivo para neumococo siempre que el esputo sea G4 o superior para la escala de Murray Washington.
2. Título alta de serología sin muestra de convalecencia con los siguientes puntos de corte: *adenovirus* 1/64, *VRS* 1/64, *Mycoplasma* 1/64, *Chlamydia* 1/64, *Legionella* 1/128, *Coxiella Burnetti* 1/32, *Virus Influenzae* 1/256 y *virus parainfluenzae* 1/256.

3. Crecimiento en catéter telescópado, BAL o BAS inferiores a los niveles descritos para el diagnóstico definitivo.

Biomarcadores

Se realizaron tres determinaciones de biomarcadores inflamatorios y cardiovasculares durante el seguimiento en aquellos pacientes que dieron su consentimiento expreso. Durante la fase aguda de inflamación se extrajeron muestras de suero y plasma en la mañana siguiente al ingreso día 1 (C1) y en el día 4 y 5 (C2). Una tercera muestra se extrajo el día 30 (C3) correspondiente al periodo de convalecencia o fase subaguda de inflamación. Todas las muestras se extrajeron en la mañana y se preservaron mediante congelación a -80°C hasta su posterior análisis.

A partir de las muestras suero se midieron los niveles de biomarcadores inflamatorios: Proteína C reactiva (PCR), Interleuquina 6 (IL6) y procalcitonina; y cardiovasculares: propéptido natriurético tipo B N-terminal (Pro-BNP), proendotelina 1 (ET1) y troponina T. La Pro-adrenomedulina (Pro-ADM), se incluyó como biomarcador cardiovascular, aunque entre otras funciones cuenta un efecto inmunomodulador, por lo que se sitúa entre ambos grupos. Los biomarcadores *ex vivo* mostraron estabilidad a temperatura ambiente durante días, excepto en el caso de la endotelina-1 que fue de 4 horas.

Los métodos empleados para la medición de los niveles de biomarcadores fueron:

- Electroquimioluminiscencia (ECL) para la IL6 (test IL6 Elecsys®), troponina T (test hs STAT Elecsys®), NT-proBNP (proBNP II STAT test Elecsys®) y PCT (test BRAHMS PCT), con Cobas 8000, e602 (Roche Diagnostics).
- Test turbidimétrico potenciado por partículas: PCR (CPR Gen.3, Cobas 8000, c70; Roche Diagnostics)
- Inmunofluorescencia: Pro-ADM y ET 1.

ANALISIS ESTADISTICOS

Los análisis estadísticos se realizaron mediante *SPSS (versión 20.0)* y *R statistics*. La significación estadística en todos los análisis se ha establecido para valores de p inferior a 0.05. Se realizaron dos estudios estadísticos. En el primero se incluyó para los análisis la población global, es decir, el conjunto de pacientes incluidos en el estudio. A continuación, se estudió el subgrupo de pacientes en los que se había realizado la extracción de muestras de sangre y

determinación de biomarcadores (en uno, en dos o en los tres controles con extracción de muestra realizados).

Tamaño Muestral

Para el estudio estadístico del subgrupo de pacientes con biomarcadores, con un error alfa 0.05 y un error beta 0.10, de acuerdo a las cifras publicadas en estudios de citocinas y biomarcadores en sangre en la neumonía adquirida en la comunidad y una mortalidad anual estimada del 16%, se calculó un tamaño muestral de 300 pacientes para alcanzar significación estadística.

Cohorte Global

Las variables cualitativas se han expresado en porcentaje y se compararon mediante el test chi-cuadrado. Las variables cuantitativas se expresaron como medias o medianas y rango intercuartílico, y se compararon mediante test paramétricos y no paramétricos. Se consideró el valor de PSI como variable cuantitativa continua y como cuantitativa ordinal (grados <3, 3, 4 y 5).

Se realizaron estudios multivariantes mediante regresión logística para predecir el desarrollo de ECV tempranos y tardíos (variables dependientes). Para el estudio de cada variable dependiente se realizaron 3 modelos: variables relacionadas con las características del huésped (modelo 1), con la gravedad del episodio de NAC (modelo 2) y con los microorganismos causales (modelo 3). Se seleccionaron para cada grupo aquellas consideradas clínicamente relevantes. En el modelo 1, relativo a características del huésped se incluyó la edad, el género, tabaquismo, consumo de alcohol, obesidad, hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía crónica, accidente cerebrovascular, enfermedad renal crónica, tratamiento con estatinas y aspirina. Para el modelo de ECV tardíos se incluyó también haber presentado un ECV durante el ingreso. En el modelo 2 relativo a la gravedad de la neumonía al ingreso, se incluyó la sepsis grave, paO_2/fiO_2 inferior a 250 mmHg, la puntuación y los grados de la escala FINE, mientras que en el modelo sobre la etiología (modelo 3) se incluyó neumococo, enfermedad neumocócica invasiva, virus y bacterias atípicas.

También se realizaron dos regresiones logísticas para predecir la mortalidad temprana y tardía (variables dependientes) utilizando como variables independientes la edad, PSI, $paO_2/FiO_2 < 250$ mmHg y la aparición de ECV, en el ingreso para la mortalidad temprana, y ECV

tempranos para la tardía. La significación estadística para todos los análisis se estableció para un valor de p inferior a 0.05.

Cohorte Biomarcadores

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes mientras las cuantitativas como mediana y rango intercuartílico. El contraste de hipótesis de variables cualitativas se realizó mediante el test chi-cuadrado y para las cuantitativas el test U-Mann-Whitney.

Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman para medir la correlación de los biomarcadores entre sí (asociación o interdependencia). Se construyeron curvas ROC de los biomarcadores cardiovasculares para valorar la capacidad para predecir eventos cardiovasculares tempranos y tardíos (área bajo la curva). A partir de las curvas se determinó el nivel de cada biomarcador con mayor capacidad para predecir eventos cardiovasculares totales (aquel punto de la curva con mayor sensibilidad y especificidad). Este nivel se tomó como umbral para dicotomizar la variable en los análisis multivariantes.

Se realizaron varios análisis multivariantes mediante test de regresión logística para predecir eventos cardiovasculares tempranos y tardíos (variables dependientes). Como variables independientes se incluyó junto con los biomarcadores, aquellas variables consideradas clínicamente relevantes: edad avanzada (> 65 años), cardiopatía crónica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia respiratoria grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mmHg) y sepsis grave. Se realizó un modelo por cada uno de los biomarcadores inflamatorios y cardíacos dicotomizados para poder calcular su odds ratio (OR). Para poder valorar la posible mejoría de la capacidad predictora de ECV mediante la combinación de biomarcadores, se añadió al análisis nuevos test de regresión logística ajustados por las mismas variables clínicamente relevantes. Debido a la elevada colinealidad entre los biomarcadores cardíacos, se combinó cada biomarcador cardíaco con un biomarcador inflamatorio, específicamente la IL 6, cuyos niveles elevados se habían asociado a los ECV de manera significativa en el análisis univariante.

RESULTADOS

PARTE 1: EVENTOS CARDIOVASCULARES TEMPRANOS Y TARDIOS EN PACIENTES INGRESADOS POR NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

CARACTERIZACION DE LA MUESTRA

Datos generales

Etiología de la Neumonía

EVENTOS CARDIOVASCULARES

INFLUENCIA DEL HUESPED, LA GRAVEDAD Y LA ETIOLOGÍA

Resultados Univariante

Resultados Multivariante

MORTALIDAD Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

Resultados Univariantes

Resultados Multivariante

PARTE 2: IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD CON RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES TEMPRANOS Y TARDIOS MEDIANTE BIOMARCADORES

RESULTADOS GENERALES

BIOMARCADORES CARDIACOS Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

Niveles de biomarcadores

Cinética Biomarcadores

Curvas ROC

Análisis multivariados

5. RESULTADOS

Los resultados obtenidos se exponen divididos en: 1- estudio en la cohorte global 2- estudio en la cohorte con biomarcadores. Ambos estudios han dado lugar a la elaboración de dos artículos originales.

En el primer trabajo (cohorte global), se analiza la incidencia de eventos cardiovasculares tempranos y tardíos en pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad, en todos los pacientes incluidos en los nueve hospitales participantes. Además de la incidencia de los eventos cardiovasculares objetivo, se analiza la influencia de variables o características del propio huésped, relativas a la gravedad de la neumonía y a la etiología de la misma; sobre el desarrollo los eventos cardiovasculares, así como, la repercusión de dichos eventos sobre la mortalidad temprana y tardía. A partir de estos resultados se ha generado el artículo original: “Eventos cardiovasculares tempranos y tardíos en paciente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad” publicado en la revista Archivos de Bronconeumología.

En el estudio de la cohorte de pacientes con biomarcadores, correspondiente al artículo original publicado en la revista Chest en agosto de 2019: “Community-acquired pneumonia patients at risk for early and long-term cardiovascular events are identified by cardiac biomarkers”, se presentan los resultados relativos a los biomarcadores. En un número reducido de pacientes, reclutados en tres hospitales, se ha estudiado la utilidad de los biomarcadores como predictores de eventos cardiovasculares desarrollados en el momento agudo de la infección y a largo plazo.

PARTE 1: EVENTOS CARDIOVASCULARES TEMPRANOS Y TARDIOS EN PACIENTES INGRESADOS POR NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

CARACTERIZACION DE LA MUESTRA

Datos generales

De los 2011 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, 44 se excluyeron del análisis por falta de datos. En 1866 pacientes se completó el control a los 30 días, ya que hubo 100 fallecidos y una pérdida de seguimiento, y en 1710 el control al año, debido a 98 fallecimientos más y 58 pérdidas de seguimiento.

El 60.7% de los pacientes incluidos eran varones, con una edad media de 66 años y mediana de 70. La hipertensión arterial sistémica (HTA) (39.6%), seguida de la cardiopatía crónica (27.8%) y la enfermedad pulmonar crónica (24.4%) fueron las comorbilidades más frecuentes. Destacar que algo menos de un tercio tomaba estatinas (28.1%), mientras que AAS el 14.1%, tratamientos que salvo contraindicación se mantuvieron durante el ingreso. En 963 (49%) se cumplía criterios de sepsis grave al ingreso, la mitad de los pacientes presentaron una puntuación PSI correspondiente a escalón tres o superior, mientras 472 pacientes (24%) presentaban insuficiencia respiratoria grave, definida como un cociente de presión parcial de O₂ en sangre arterial y fracción de oxígeno del aire inspirado (PaO₂/FiO₂) inferior a 250 mmHg. La mayoría de los pacientes ingresaron en planta de hospitalización de neumología excepto 102 pacientes (10,2%) que lo hicieron en unidades de cuidados intensivos y 34 (1,2%) en unidades de cuidados respiratorios intermedios (UCRI).

En la primera columna de la siguiente tabla se muestran las principales características de la población global relativas a los datos demográficos, hábitos tóxicos, comorbilidades, datos analíticos, clínicos, radiológicos, de gravedad de la infección y tratamientos recibidos previamente al ingreso: antibióticos, antiagregantes y corticoides sistémicos. En las siguientes columnas se muestra la proporción de estas mismas características en cuatro subgrupos de pacientes: lo que desarrollaron EVC tempranos, los que no desarrollaron ECV tempranos, los que presentaron ECV tardíos y los que no.

Tabla 2. Características de la cohorte global y en función del desarrollo o no de eventos cardiovasculares tempranos y tardíos. Datos presentados como media, mediana (rango IQ) o número (%).

Características	Cohorte global	ECV Tempranos		ECV Tardíos	
		No	Si	No	Si
Nº	1967	1767	200	1714	122
Datos demográficos, hábitos y tóxicos					
Edad (años)	66	65	74	64	74
Género (hombres)	1194 (60.7)	1042 (59.23)	146 (73.33)	1028 (60.21)	73 (59.84)
Vacunación pneumococo	220 (11.2)	194 (11.01)	26 (12.82)	182 (10.62)	25 (20.49)
Vacunación Gripe	812 (41.3)	711 (40.26)	102 (51.28)	689 (40.2)	71 (57.38)
Fumadores	421 (21.4)	445 (22.61)	45 (22.7)	402 (23.48)	19 (15.79)
Ex-fumadores	586 (29.8)	545 (30.86)	76 (37.84)	532 (31.04)	44 (35.96)
Abuso alcohol	69 (3.5)	171 (9.71)	30 (14.77)	184 (10.73)	6 (4.92)
Comorbilidades					
Hipertensión Arterial	779 (39.6)	757 (42.86)	115 (57.84)	724 (42.22)	84 (68.97)
Diabetes Mellitus	423 (21.5)	368 (20.81)	56 (28.21)	353 (20.62)	40 (33.06)
Obesidad	236 (12)	210 (11.91)	26 (12.82)	195 (11.38)	27 (22.95)
Cardiopatía Crónica	547 (27.8)	467 (26.41)	81 (40.72)	425 (24.8)	66 (54.1)
Cardiopatía Isquémica	199 (10.1)	177 (10.1)	24 (11.83)	166 (9.66)	24 (19.7)
Insuficiencia cardiaca	136 (6.9)	32 (1.81)	15 (7.41)	96 (5.6)	24 (19.7)
Valvulopatía	104 (5.3)	85 (4.79)	25 (12.37)	81 (4.74)	18 (14.53)
Accidente cerebrovascular	142 (7.2)	121 (6.84)	23 (11.4)	113 (6.88)	12 (9.84)
Enfermedad pulmonar crónica	480 (24.4)	431 (24.4)	60 (30.1)	413 (24.1)	36 (29.4)
Enfermedad renal crónica	161 (8.2)	137 (7.77)	25 (12.31)	113 (6.62)	25(20.66)
Hepatopatía crónica	85 (4.3)	74 (4.18)	11 (5.64)	77 (4.5)	4 (3.28)
Gravedad Inicial Neumonía					
Sepsis grave	964 (49)	832 (47.06)	134 (67.18)	805 (46.94)	75 (61.48)
PaO ₂ /FiO ₂ < 250 mmHg	476 (24.2)	399 (22.57)	82 (41.11)	375 (21.87)	30 (24.55)
PSI					
1	236 (12)	243 (13.7)	5 (2.3)	244 (14.2)	2 (1.5)
2	370 (18.8)	388 (21.9)	9 (4.5)	365 (21.3)	14 (11.8)
3	496 (25.2)	455 (25.7)	42 (21.1)	445 (25.9)	27 (22.1)
4	618 (31.4)	534 (30.2)	82 (41.4)	501 (29.2)	59 (48.5)
5	242 (12.3)	147 (8.3)	62 (30.8)	158 (9.2)	20 (16.2)
Tratamientos					
Aspirina	281 (14.3)	262 (14.85)	47 (23.37)	242 (14.12)	36 (29.46)
Estatinas	553 (28.1)	482 (27.27)	73 (36.41)	479 (27.93)	42 (34.43)
Corticoides orales	75 (3.8)	69 (3.9)	6 (3.08)	59 (3.44)	8 (6.56)

Etiología de la neumonía

El diagnóstico etiológico se alcanzó en 1014 pacientes, lo que corresponde con el 51.6% de la población estudiada. *S. pneumoniae* fue el principal agente responsable, detectado en 688 pacientes (67.8%) y en 205 de ellos como enfermedad neumocócica invasiva (ENI). La incidencia de otras etiologías fue mucho menor: 9.8% neumonías víricas, 12.3% producidas por bacterias atípicas y 11.2% con aislamiento de dos o más microorganismos causales. En la tabla 3 se presenta la incidencia de los principales agentes etiológicos individualmente.

Tabla 3. Diagnóstico etiológico de la población.

	N °	% Población Global	% NAC con diagnóstico etiológico (N 1014)
Diagnóstico etiológico	1014	51.6	
Etiología Mixta	113	5.7	11.2
Neumonía vírica	100	5.1	9.8
Neumonía bacterias atípicas	125	6.4	12.3
<i>S. pneumoniae</i>	688	35	67.85
ENI	205	10.4	20.2
Coxiella	26	1.3	2.5
Legionella	49	2.5	4.8
Mycoplasma	21	1	2
H. Influenzae	38	2	3.7
ChlamYDIA pneumoniae	22	1.1	2.1
<i>S. aureus</i>	25	1.3	2.4
<i>P. aeruginosa</i>	18	0.9	1.7
Bacterias Anaerobias	15	0.7	1.4

EVENTOS CARDIOVASCULARES

202 (10.42%) pacientes presentaron ECV tempranos y 122 (6.64%) ECV tardíos (tabla 1). El 6.8% de los pacientes con ECV tempranos también presentó ECV tardíos. En el 20% de los pacientes con ECV se registraron dos o más complicaciones en un mismo control durante el seguimiento, por ello el número total de eventos fue superior al de pacientes que desarrollaron complicaciones cardiovasculares. Se registraron en total 397 eventos cardiovasculares: 235 tempranos y 163 tardíos. Durante todo el seguimiento 11 pacientes desarrollaron HTA de *novo* (0.6%) y siete fueron diagnosticados de diabetes mellitus (0.4%).

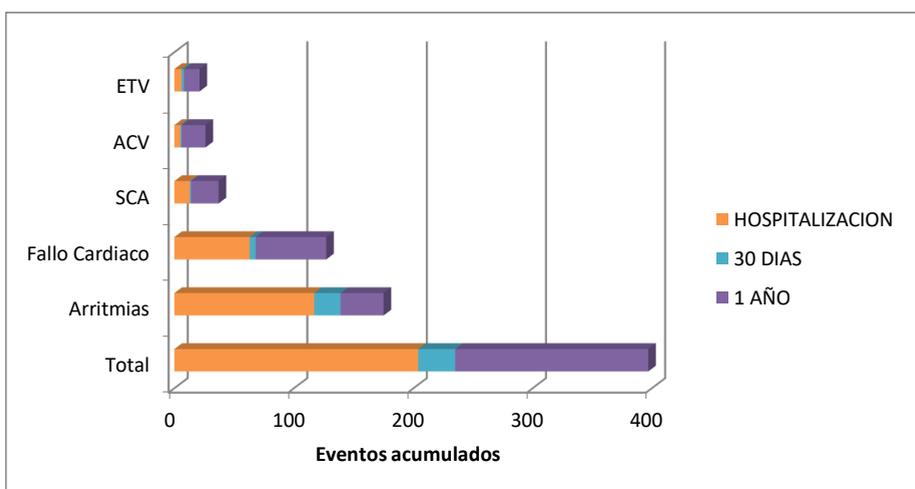


Figura 1. ECV acumulados durante los diferentes periodos de seguimiento: hospitalización, a los 30 días y al año. ETV (enfermedad tromboembólica), ACV (accidente cerebrovascular), SCA (síndrome coronario agudo).

Como se muestra en la figura durante el seguimiento predominaron las complicaciones cardíacas (88%), principalmente arritmias seguidas de insuficiencia cardíaca, siendo el resto de ECV relativamente infrecuentes. El grupo de pacientes que desarrolló ECV fue de mayor edad y presentaba más comorbilidades, de mayor a menor prevalencia, hipertensión arterial (HTA), diabetes, obesidad, ACV y cardiopatía crónica; y además mayor gravedad inicial de la neumonía (ver tabla 2).

Tabla 4. Eventos Cardiovasculares intrahospitalarios, a los 30 días y tardíos.

	Ingreso Inicial	30 días	90 días	1 año	Eventos acumulados al año
ECV	204 (51.4)	31 (7.8)	47 (11.8)	115 (29)	397
Arritmias	117 (66.8)	22 (12.6)	10 (5.7)	26 (14.8)	175
Isquemia	13 (35.1)	1 (2.7)	6 (16.2)	17 (45.9)	37
Infarto	6	1	4	11	
Ángor inestable	4	-	2	5	
No especificado	3	-	-	1	
Fallo Cardíaco	63 (49.6)	5 (3.9)	26 (24.4)	33 (26)	127
ACV	5 (19.2)	1 (3.8)	3 (11.5)	17 (65.3)	26
ETV	6 (28.5)	2 (9.5)	2 (9.5)	11 (52.4)	21

ECV (eventos cardiovasculares) registrados en cada periodo de seguimiento, expresados en número absoluto porcentaje respecto del total de eventos acumulados al año de cada tipo de evento). ICC (insuficiencia cardíaca), ACV (accidente cerebrovascular), ETV (enfermedad tromboembólica venosa), Isquemia (eventos isquémicos desglosados en subtipos).

INFLUENCIA DEL HUESPED, LA GRAVEDAD Y LA ETIOLOGÍA

Análisis univariante

El desarrollo de ECV fue mayor en las neumonías por neumococo frente a otras etiologías, 12.5% vs 7.7% (p 0.051), y hasta 17.7% en ENI vs 9.3% no ENI (p 0.006). La incidencia de ECV tempranos en los pacientes con neumonía neumocócica fue del 11% frente un 5.7% en neumonías de otra etiología (p 0.014). En el caso de neumonía por neumococo con enfermedad neumocócica invasiva la diferencia todavía fue mayor con un 15.5% de ECV tempranos frente al 7.7% en el caso de neumonías no ENI (p 0.003). Mientras que no se encontraron diferencias para los eventos tardíos (2.9% neumococo vs 4.7% otras etiologías, p 0.181).

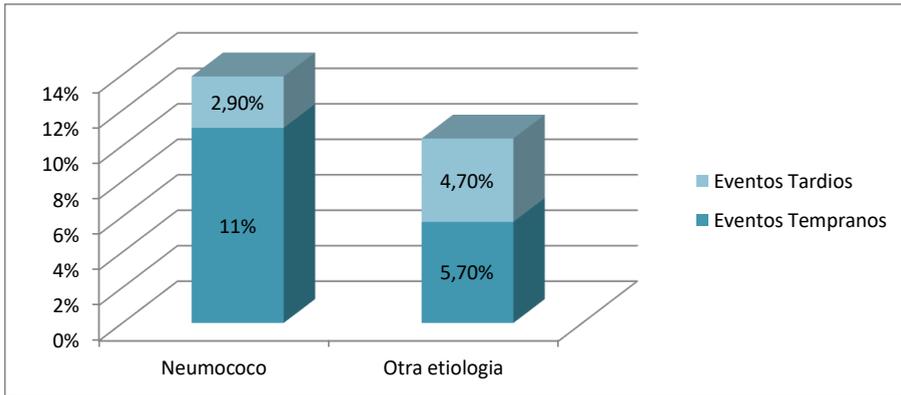


Figura 2. Porcentaje de pacientes con neumonía neumocócica y neumonía no neumocócica que desarrollaron eventos cardiovasculares tempranos y tardíos.

Análisis multivariante

Los resultados obtenidos en los diferentes análisis multivariados realizados para ECV tempranos y tardíos se han sintetizado en la tabla 5. En el modelo 1 se analizan características del huésped, en el modelo 2 variables relacionadas con la gravedad inicial de la neumonía (día 1 de ingreso) y el modelo 3 las principales etiologías obtenidas en el análisis univariante. Cada uno de estos modelos se aplicó por separado para los ECV tempranos y para los tardíos.

Eventos cardiovasculares tempranos. En el modelo 1, la edad elevada (OR 1.04), el alcoholismo (OR 4.02), tabaquismo activo (OR 1.7) y la cardiopatía crónica (OR 1.44) se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar ECV tempranos, mientras el género mujer fue factor protector (OR 0.61). En el modelo 2, la sepsis grave inicial (OR 2.07) y puntuaciones PSI 3-5 fueron factores independientes de riesgo de ECV tempranos y, en el modelo 3, solo el neumococo (OR 1.62).

Eventos cardiovasculares tardíos. En el modelo 1 la edad avanzada (OR 1.03), la obesidad (OR 2.58), la HTA (OR 1.65), la cardiopatía crónica (OR 2.3) y la enfermedad renal crónica (OR 2.30) fueron factores independientes de riesgo para el desarrollo de ECV, mientras que el modelo 2 solo la puntuación equivalente a PSI ≥ 3 : 3, 4 y 5 (OR 11.37, 24.08 y 29.45). Haber presentado un ECV durante el ingreso mostró una tendencia positiva (OR 1.81) sin llegar a la significación estadística.

Tabla 5. Modelos para las variables seleccionadas y eventos cardiovasculares tempranos y tardíos.

	Variable	ECV Tempranos		ECV Tardíos	
		OR (IC)	p	OR (IC)	p
MODELO 1	Edad >65 años	1.04 (1.02-0.05)	< 0.001	1.03 (1.01-1.05)	0.001
	Mujer	0.61 (0.40-0.93)	0.024	0.99 (0.57-1.71)	0.978
Demografía	Tabaquismo activo	1.7 (1.01-2.85)	0.044	1.50 (0.72-3.05)	0.255
Y	Alcohol (> 80g/día)	4.02 (1.95-7.9)	< 0.001		
comorbilidad	Obesidad			2.58 (1.49-4.34)	<0.001
	HTA			1.65 (1.0-2.81)	0.054
	Cardiopatía crónica	1.44 (0.99-2.08)	0.053	2.30 (1.26-4.09)	0.002
	Enfermedad renal crónica			2.30 (1.26-4.09)	0.005
	Tratamiento Estatinas	1.04 (0.71-1.51)	0.815	0.64 (0.38-1.05)	0.085
	ECV ingreso			1.81 (0.93-3.32)	0.064
MODELO 2	Sepsis	2.07 (1.07-4.5)	0.044	1.20 (0.57-2.94)	0.653
	Shock séptico	2.97 (1.77-4.92)	0.21	0.73 (0.42-1.21)	0.241
Gravedad	PSI 3vs < 3	5.8 (2.07-24.55)	0.004	11.3 (2.35-204)	0.018
	PSI 4 vs < 3	8.9 (3.27-37.16)	<0.001	24 (5.1-429)	0.002
	PSI 5 vs < 3	21.2 (7.42-89.5)	<0.001	29.4 (5.8-536)	0.001
	PSI puntuación			1.02 (1.01-1.02)	<0.001
MODELO 3	Neumococo	1.62 (1.11-2.34)	0.011	0.72 (0.42-1.19)	0.218
	ENI	1.13 (0.66-1.89)	0.629	0.75 (0.27-1.80)	0.553
Etiología	Neumonía mixta	1.15 (0.57-2.16)	0.677	0.85 (0.27-2.14)	0.76
	Virus	1.02 (0.42-2.17)	0.952	1.42 (0.55-3.19)	0.42

Variables independientes incluidas. Modelo 1: edad >65 años, sexo femenino, tabaquismo activo, exfumador, consumo de alcohol (>80g/día), hipertensión arterial sistémica (HTA), obesidad, diabetes, cardiopatía crónica, accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad renal crónica, tratamiento aspirina, tratamiento estatinas, eventos cardiovasculares en el ingreso por NAC. Modelo 2: Sepsis, Shock séptico, PaO₂/FiO₂ < 250 mmHg, PSI (performance status index) analizada como variable cuantitativa ordinal (grados 3, 4 y 5 frente a < 3) y como variable cuantitativa

continua (puntuación) en el modelo de ECV tardíos. Modelo 3: neumococo, enfermedad neumococica invasiva (ENI), etiología vírica y etiología mixta.

MORTALIDAD Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

Durante el estudio fallecieron 198 pacientes: 89 durante el ingreso, 11 hasta los 30 días y 98 más hasta el año. En 32 de los 198 fallecidos la muerte fue atribuible a ECV, el 30% en ocurrieron durante el ingreso inicial y el 70% a largo plazo (figura 3). La insuficiencia cardiaca descompensada fue responsable del 50% de la mortalidad secundaria a ECV (16 pacientes), seguida de ictus isquémico 16% (5), arritmias cardiacas 16% (5), SCA 12 % (4) y enfermedad tromboembólica venosa 6% (2). En la siguiente figura aparece la mortalidad secundaria a ECV acumulada a los 30 días y al año de seguimiento.

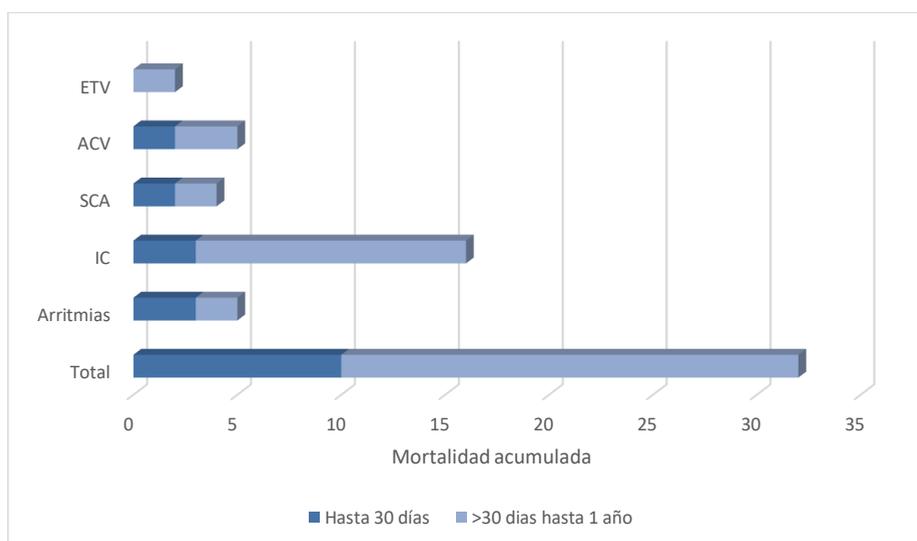


Figura 3. Mortalidad acumulada secundaria a ECV a los 30 días y al año de seguimiento expresada en número absoluto.

Resultados multivariante

El desarrollo de eventos cardiovasculares tuvo repercusión sobre la mortalidad temprana (OR 2.37) y tardía (OR 4) tras ajustar por la edad, $paO_2/FiO_2 < 250$ mmHg y PSI, variables relacionadas con riesgo de mortalidad en neumonía adquirida en la comunidad, incluidas en los modelos.

Tabla 6. Modelos de las variables seleccionadas y mortalidad temprana y tardía.

Variable	Mortalidad Temprana		Mortalidad Tardía	
	OR (IC)	P	OR (IC)	p
Edad > 65 años	1.03 (1.01-1.06)	0.001	1.03 (1.00-1.07)	0.037
PSI puntuación	2.57 (1.79-3.7)	< 0.001	2.81 (1.65-5.23)	< 0.001
$PaO_2/FiO_2 < 250$ mmHg	4.4 (2.6-7.8)	< 0.001	4.3 (2.01-9.8)	< 0.001
ECV ingreso inicial	2.37 (1.31-4.1)	0.003		
ECV temprano			4.0 (1.88-8.5)	< 0.001

Variables independientes: edad mayor 65 años, PSI puntuación, $PaO_2/FiO_2 < 250$ mmHg, Haber presentado un evento cardiovascular (ECV) en el ingreso inicial para mortalidad temprana y ECV tempranos para la mortalidad tardía.

A partir de los 65 años se produce un incremento exponencial en la probabilidad de muerte, tanto temprana como tardía, mientras que, para el PSI, dicha probabilidad se incrementa a partir de puntuaciones correspondientes al escalón de gravedad 3, 4 y 5. Aquellos pacientes con hipoxemia grave al ingreso ($paO_2/FiO_2 < 250$ mmHg) presentaron hasta cuatro veces más riesgo de mortalidad temprana y tardía respecto a aquellos que no la presentaban. En las figuras 4 y 5 aparece representada la probabilidad de muerte asociada a cada una de las variables incluidas en los modelos.

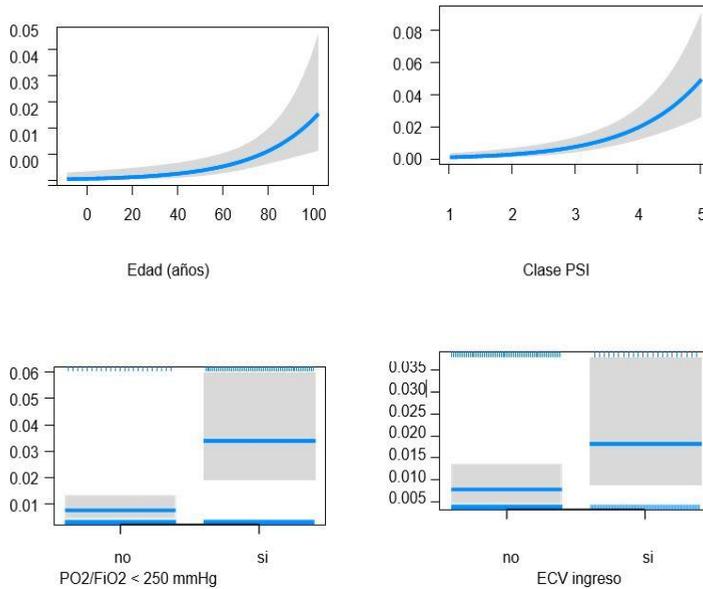


Figura 4. Probabilidad de mortalidad temprana asociada a la edad, la clase funcional PSI, hipoxemia severa y ECV en el ingreso. En los cuadrantes superiores se muestra la probabilidad de muerte para cada edad (0 a 100 años) y para cada clase funcional PSI (la línea corresponde a la probabilidad media y el sombreado a su intervalo de confianza). En los cuadrantes inferiores se muestra la probabilidad (media e intervalo de confianza) de muerte tardía en presencia o ausencia de hipoxemia severa y de ECV ingreso.

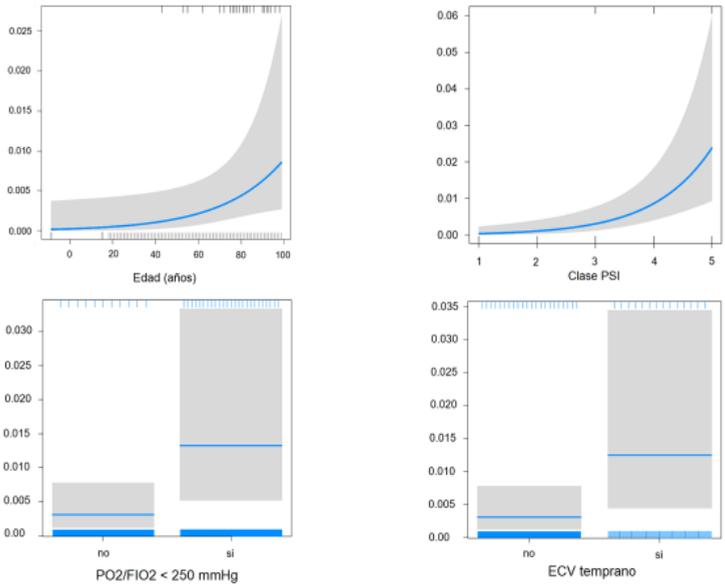


Figura 5. Probabilidad de mortalidad tardía asociada a la edad, la clase funcional PSI, hipoxemia severa y ECV tempranos. En los cuadrantes superiores se muestra la probabilidad de muerte para cada edad (0 a 100 años) y para cada clase funcional PSI (la línea corresponde a la probabilidad media y el sombreado a su intervalo de confianza). En los cuadrantes inferiores se muestra la probabilidad (media e intervalo de confianza) de muerte tardía en presencia o ausencia de hipoxemia severa y de ECV tempranos.

PARTE 2: IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD CON RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES TEMPRANOS Y TARDÍOS MEDIANTE BIOMARCADORES

RESULTADOS GENERALES

De los 2011 pacientes reclutados, se obtuvo muestra de suero y plasma, para la determinación de los biomarcadores inflamatorios y cardiovasculares, en 730 pacientes procedentes de tres hospitales. Se registró uno o más eventos cardiovasculares tempranos en 95 pacientes y eventos tardíos en 67 pacientes. En la tabla 7, se muestra el número de eventos totales y por tipos registrados en ambos periodos de seguimiento. En total 20 pacientes presentaron ECV en ambos periodos.

Tabla 7. Número de ECV tempranos y tardíos en los 730 pacientes (algún paciente con más de un evento).

	Tempranos	Tardíos
	N 95 (13) pacientes**	N 67 (9.2) pacientes**
Número de eventos*	113 (100)	71 (100)
Síndrome coronario agudo	4 (3.5)	4 (5.6)
IMA	2 (1.8)	3 (4.2)
Ángor inestable	2 (1.8)	1 (1.4)
Arritmia	52 (46)	19 (26.8)
Fibrilación auricular	40 (35.4)	15 (21.1)
Flutter auricular	13 (11.5)	3 (4.2)
Otras	4 (3.6)	1 (1.4)
Insuficiencia cardiaca	56 (50)	41 (57.7)
Accidente cerebrovascular	1 (0.9)	7 (9.9)
Ictus	0 (0)	5 (7.0)
AIT	1 (0.9)	2 (2.8)

Datos presentados como n (%); *Número de eventos (algunos pacientes presentaron más de un evento); **Número de pacientes con al menos un evento. IMA, infarto agudo de miocardio; AIT accidente isquémico transitorio.

La mediana de edad de los pacientes con biomarcadores fue la misma que la de la cohorte general, 70 años (rango de 55-80 años). Las principales variables recogidas para caracterizar la población estudiada se muestran en la siguiente tabla. Asimismo, se ha comparado cada característica entre aquellos pacientes que presentaron eventos cardiovasculares durante el seguimiento y los que no. De nuevo los pacientes de mayor edad, con enfermedades cardíacas previas y que presentaban sepsis grave al ingreso por la neumonía fueron los que tuvieron más complicaciones cardiovasculares tempranas. También aquellos que estaban en tratamiento con aspirina.

La mortalidad acumulada fue del 4.7% (34 pacientes) durante la hospitalización inicial por neumonía, un 5.3% (39 pacientes) a los 30 días y del 9.9% (72 pacientes) al año de seguimiento. En los pacientes que desarrollaron eventos cardiovasculares, la mortalidad acumulada al año fue significativamente mayor (22% vs 8%; $p < 0.0001$).

Tabla 8. Características de la población en función del desarrollo de ECV tempranos y tardíos, excluyendo en el grupo de ECV tardíos pacientes con ECV en ambos periodos.

Características	ECV tempranos				ECV tardíos (excluyendo pacientes con tempranos)			
	Todos	No	Si	<i>p</i>	Todos	No	Si	<i>p</i>
No.	730	635 (87%)	95 (13%)		611	564 (92.3%)	47 (7.7%)	
Demografía y hábitos tóxicos								
Edad (años)	70 (55-80)	68 (54-80)	78 (69-84)	<0.001	68 (53-79)	67 (52-78)	77 (71-84)	<0.001
Género masculino	63.8%	62.4%	73.7%	0.032	62.5%	62.8%	59.6%	0.664
Vacuna neumococo	4.3%	4.3%	4.7%	0.850	4.2%	4%	6.7%	0.396
Vacuna gripe	42.5%	39.8%	60.9%	<0.001	39%	38.4%	46.8%	0.255
Fumadores	17.9%	19.1%	10.5%	0.043	19.6%	20.2%	12.8%	0.217
Ex-fumadores	33.3%	31.3%	46.3%	0.004	31.4%	31%	36.2%	0.466
Comorbilidades								
Dislipemia	33.3%	31.9%	43.2%	0.029	32%	30.7%	47.8%	0.023
HTA	49.4%	45.5%	71.7%	<0.001	55.1%	41.8%	80%	<0.001
Diabetes Mellitus	22.6%	21.1%	32.6%	0.012	21.3%	21.1%	23.9%	0.711
Obesidad	13.4%	12.6%	19.1%	0.080	12.9%	12.6%	17.4%	0.379
Cardiopatía crónica	31.1%	28%	51.6%	<0.001	27%	24.3%	58.7%	<0.001
SCA	3.2%	2.7%	6.3%		2.8%	2.8%	2.2%	
Arritmia	10.5%	8.7%	23.2%		8.2%	7%	28.3%	
Insuficiencia cardíaca	8.8%	6.5%	24.2%		6.4%	5.5%	17.4%	
Valvulopatía	2.1%	1.9%	3.2%		2%	1.8%	4.3%	
*Otras	6.5%	8.2%	5.9%		7.6%	7.2%	12.1%	
ACV	6.7%	6.3%	9.5%	0.249	6.2%	6.4%	4.3%	0.562
EPOC	20.6%	18.8%	33%	0.002	18.7%	17.6%	31.9%	0.015
ERC	11.2%	9.6%	22.1%	<0.001	9.2%	8.3%	19.1%	0.014
Hepatopatía	2.9%	3%	2.1%	0.630	3.1%	3%	4.3%	0.638
Gravedad inicial								
Sepsis	47.8%	46.1%	60%	0.012	45.6%	44%	66%	0.004

PSI				<0.001				<0.001
I	15.1%	17.1%	2.1%		17.8%	19.3%	0%	
II	17.5%	19.6%	3.2%		20.4%	21%	12.8%	
III	23.1%	23.6%	20%		24%	24.4%	19.1%	
IV	32.6%	31%	43.2%		30.9%	29.4%	48.9%	
V	11.7%	8.7%	31.6%		6.9%	5.9%	19.1%	

Exploración física, laboratorio, microbiología y hallazgos radiográficos

Estado mental alterado	7.7%	6.7%	14%	0.015	6.1%	5.7%	10.9%	0.414
Frecuencia cardíaca	98 (85-111)	97 (85-110)	100 (86-119)	0.034	97 (85-110)	98 (85-110)	97 (84-112)	0.760
Frecuencia respiratoria	18 (16-24)	18 (16-24)	20 (18-28)	<0.001	17 (16-22)	17 (16-22)	19 (16-25)	0.097
PaO ₂ /FiO ₂ < 250 mmHg	25.1%	22.6%	41.1%	<0.001	21%	19.9%	34.8%	0.015
Hematocrito	39 (36-42)	39 (36.1-42)	38 (35.2-42.3)	0.241	39.1 (36.4-42)	39.3 (36.6-42.1)	38 (34.7-40.5)	0.027
Glucosa (mg/dL)	128 (109-158)	128 (108-156)	140 (112-185)	0.016	127 (108-156)	126 (108-155)	142 (123-196)	0.007
Creatinina (mg/dL)	0.96 (0.78-1.29)	0.93 (0.77-1.23)	1.1 (0.93-1.76)	<0.001	0.93 (0.76-1.23)	0.92 (0.75-1.20)	1.15 (0.83-1.63)	0.002
Bacteriemia	10.4%	10.2%	11.7%	0.820	9.2%	9.5%	6.1%	0.681
Enfermedad neumococica	20.6%	20.3%	22.1%	0.693	20.2%	19.5%	28.3%	0.143
Derrame pleural	16.7%	15.3%	26.3%	0.019	15.4%	14.9%	21.3%	0.380

Tratamientos previos

Estatinas	29.9%	28.9%	36.8%	0.115	29.1%	27.8%	44.7%	0.031
Aspirina	17.1%	16.1%	23.3%	0.089	16.1%	14.8%	31.8%	0.002

Datos presentados como % or mediana (rango intercuartílico). *Otras: Enfermedad cardíaca congénita, miocardiopatía hipertrófica y/o miocardiopatía dilatada.

Niveles de biomarcadores

En los 730 pacientes se midieron los niveles de biomarcadores cardiovasculares e inflamatorios en el día 1 (C 1), día 4 y 5 (C 2) y día 30 (C 3). Los valores medios obtenidos de cada biomarcador (mediana y rango intercuartílico) en los tres controles fueron diferentes para los pacientes con ECV respecto a los que no presentaron ECV, como se muestra en la tabla 9.

Los 95 pacientes con eventos tempranos presentaban en el primer día de ingreso niveles más elevados de proendotelina-1, troponina T, proADM y proBNP. Aunque en C2 los niveles de biomarcadores presentaron una disminución general respecto a los valores iniciales en ambos grupos, en el caso de aquellos que desarrollaron ECV tempranos (día 1 al 30) se mantuvieron significativamente más elevados.

De los 691 pacientes vivos en el control a los 30 días (C3), 67 pacientes (9.4%) desarrollaron ECV tardíos, de los que 47 no habían presentado ECV tempranos. Nuevamente, los pacientes que desarrollaron ECV tardíos en el control a los 30 días mantenían niveles de biomarcadores cardiacos (proendotelina-1, troponina T, proADM y proBNP) y de IL-6 significativamente más elevados.

En el subgrupo de 502 pacientes sin antecedentes cardiacos previos a la hospitalización inicial por neumonía, al comparar los niveles de biomarcadores en cada uno de los controles se encontraron significativamente más elevados en aquellos que presentaron eventos cardiovasculares durante el seguimiento. Se compararon los niveles de biomarcadores en C1 y C2 en el caso de los ECV tempranos y de C3 para los ECV tardíos (ver tabla 10).

Tabla 9. Comparación de niveles de biomarcadores cardíacos e inflamatorios en función del desarrollo de eventos cardiovasculares tempranos y tardíos.

	Eventos cardiovasculares tempranos			Eventos cardiovasculares tardíos		
	No	Si	<i>p</i>	No	Si	<i>p</i>
C1						
Proendothelin-1	81.2 (55.2-126.3)	144.2 (92-214.7)	<0.001	78.8 (54.1-122.3)	123.8 (88.4-163.9)	<0.001
ProADM	1 (0.7-1.5)	1.6 (1.1-2.3)	<0.001	0.9 (0.7-1.4)	1.3 (1-1.7)	<0.001
PCT	0.4 (0.1-2.2)	1.1 (0.2-5.3)	0.005	0.4 (0.1-2.3)	0.5 (0.1-1.4)	0.846
Troponin T	13.6 (6.2-30.4)	27 (17-55.2)	<0.001	12.6 (5.6-26.4)	29.8 (16.1-44.2)	<0.001
ProBNP	671.3 (229.4-2062.5)	2811.5 (1156-8019)	<0.001	572.1 (217.2-1843)	2080.5 (1369-4762)	<0.001
IL-6	36.3 (12.1-113.8)	60.1 (12-168.9)	0.250	36.3 (12.1-117.6)	37.4 (13.8-92.6)	0.898
CRP	161.5 (77.8-274.1)	154.3 (81.5-296.4)	0.621	165.3 (80.3-284.8)	118.3 (46.9-228)	0.026
C2						
Proendothelin-1	62.1 (45-83.7)	93.6 (63.7-121.4)	<0.001	61.3 (44.9-81)	90.5 (65.6-107.7)	<0.001
ProADM	0.8 (0.6-1.1)	1.2 (0.9-1.6)	<0.001	0.8 (0.6-1.1)	1 (0.8-1.6)	0.001
PCT	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.1-0.7)	0.141	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.1-0.4)	0.855
Troponin T	12.5 (5.3-26.1)	25.3 (15.9-50)	<0.001	11.2 (4.8-24.2)	25 (14.4-36.3)	<0.001
ProBNP	473.8 (125.3-1577)	1509 (613-4396)	<0.001	419.1 (112.9-1510)	1427 (429.6-3299)	0.001
IL-6	13.3 (4.6-32.9)	11.1 (4.5-52.6)	0.698	13.4 (4.5-33.1)	8.2 (5.2-20.8)	0.770
CRP	47.9 (20.6-95.7)	48.6 (25.2-110.7)	0.880	49.9 (21.1-102.6)	33.8 (15-64.9)	0.043
C3						
Proendothelin-1	–	–	–	55 (43.6-74.6)	85.6 (67.6-95.3)	<0.001
ProADM	–	–	–	0.6 (0.5-0.9)	0.9 (0.7-1.3)	<0.001
PCT	–	–	–	0.1 (0-0.1)	0.1 (0-0.1)	0.465
Troponin T	–	–	–	10.1 (4.3-19.7)	22.3 (11.9-38.8)	<0.001
ProBNP	–	–	–	132.6 (52.5-421.9)	692.7 (227.7-1461)	<0.001
IL-6	–	–	–	4.1 (1.8-7.3)	6.7 (4.3-12.7)	0.001
CRP	–	–	–	2.9 (1.3-7)	3.8 (1.2-9)	0.470

Datos presentados como mediana (rango intercuartílico); C1, día 1; C2, día 4/5; C3, día 30.

Tabla 10. Comparación de niveles de biomarcadores cardíacos e inflamatorios en función del desarrollo de ECV tempranos y tardíos en el subgrupo de pacientes sin cardiopatía previa.

Biomarcadores	Sin ECV tempranos	Con ECV tempranos	<i>p</i>	Sin ECV tardíos	Con ECV tardíos	<i>p</i>
C1						
Proendotelina-1	71.9 (51.7-110.2)	136.1 (85.7-206.8)	<0.001	71.6 (51.1-106.7)	122.2 (65.1-170.9)	0.005
Pro-ADM	0.9 (0.7-1.3)	1.4 (1.1-2.2)	<0.001	0.9 (0.7-1.3)	1.3 (0.9-2.5)	0.002
PCT	0.4 (0.1-2.3)	2.5 (0.3-7.5)	0.001	0.4 (0.1-2.3)	1 (0.1-9)	0.310
Troponina T	10.6 (4.7-21.9)	26.7 (16.4-51.4)	<0.001	9.7 (4.5-19.7)	20.1 (12.7-47.4)	0.001
Pro-BNP	460.9 (182.6-1457)	2723 (1047-4169)	<0.001	440.1 (175.3-1250)	1956 (941.8-4167)	<0.001
IL-6	36.8 (14.4-119.9)	104.9 (15.7-340.1)	0.061	36.2 (13.9-120.3)	42.5 (25.4-85.6)	0.596
CRP	172.4 (80.3-287)	214.8 (88.1-360.1)	0.141	173.6 (81.3-289.3)	132.7 (57.5-246.5)	0.410
C2						
Proendotelina-1	57.4 (42.7-75.8)	88.2 (63.7-114.4)	<0.001	57.1 (42.6-75.7)	73.2 (51.9-129.9)	0.077
Pro-ADM	0.7 (0.6-1.0)	1.1 (0.8-1.6)	<0.001	0.7 (0.6-1)	1 (0.7-1.7)	0.013
PCT	0.2 (0.1-0.5)	0.3 (0.1-1.2)	0.015	0.2 (0.1-0.5)	0.3 (0.1-0.8)	0.230
Troponina T	9 (4.2-19.5)	25.8 (12.7-58.6)	<0.001	8.9 (4-19.3)	16.6 (12.7-30.7)	0.029
Pro-BNP	316.8 (85.2-1098)	1376 (463.5-3206)	<0.001	293.7 (84.1-1062)	766.3 (429.6-2577)	0.030
IL-6	13.1 (4.6-36.6)	23.2 (4.1-67.5)	0.199	13.4 (4.6-37.1)	6.9 (4.8-17.3)	0.434
CRP	50.8 (20.6-102.8)	59.9 (29.3-125.7)	0.341	52.2 (21.1-107.2)	24.3 (16.2-48)	0.031
C3						
Proendotelina-1	–	–	–	52.5 (42.7-69.9)	69.3 (56.9-107.3)	0.004
Pro-ADM	–	–	–	0.6 (0.5-0.8)	1 (0.7-1.4)	0.003
PCT	–	–	–	0.1 (0-0.1)	0.1 (0.1-0.1)	0.045
Troponina T	–	–	–	7.8 (3.6-16.4)	26.2 (13.9-38.7)	<0.001
Pro-BNP	–	–	–	97.5 (41.1-268.2)	293.2 (227.7-773.2)	0.001
IL-6	–	–	–	3.7 (1.5-6.7)	7.9 (5-14.6)	0.003
CRP	–	–	–	2.9 (1.2-7)	2 (0.8-11)	0.624

Cinética Biomarcadores

La cinética de los biomarcadores a partir de las mediciones correspondiente a C1, C2 y C3 aparece representada en la figura 6. De manera gráfica se muestra la evolución del valor medio de cada biomarcador durante el seguimiento en los cuatro grupos de pacientes: pacientes con ECV tardíos con antecedentes de cardiopatía crónica, con ECV tardíos sin antecedentes de cardiopatía, sin ECV tardíos con y sin cardiopatía crónica previa.

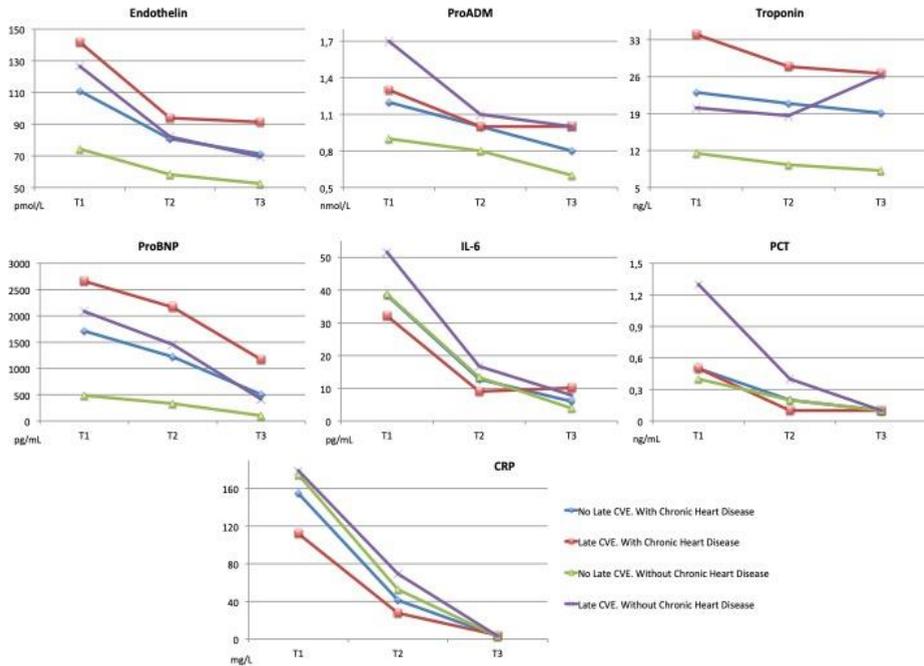


Figura 6. Cinética de los biomarcadores inflamatorios y cardiovasculares.

Los biomarcadores inflamatorios alcanzaron su nivel máximo en el día 1 en todos los grupos, para posteriormente disminuir en el día 4/5 y llegar a niveles mínimos o casi indetectables en el día 30. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos salvo para la IL-6 que se mantuvo más elevada en el día 30 en los pacientes que desarrollaron ECV tardíos, con independencia de si tenían cardiopatía previa.

Igual que para los biomarcadores inflamatorios, los niveles máximos de biomarcadores cardiovasculares se midieron en el día 1 y disminuyeron en los controles sucesivos (C2 y C3) en todos los grupos. En todos los controles, los pacientes que presentaron niveles medios más bajos fueron los que no desarrollaron ECV tardíos. En los pacientes con antecedentes de cardiopatía los biomarcadores cardiacos siguieron la misma cinética, aunque partiendo de una línea de base mayor y sin llegar a negativizarse a los 30 días, como sí sucedió en el subgrupo sin cardiopatía. Los niveles más altos de biomarcadores cardiacos en todos los controles los presentaron aquellos pacientes que posteriormente desarrollaron ECV (tardíos), y además contaban con cardiopatía previa.

Curvas ROC

Para estudiar el valor diagnóstico de eventos cardiovasculares de los biomarcadores, tanto cardiovasculares como inflamatorios, se ha calculado la curva ROC de cada uno de ellos.

El área bajo la curva de los biomarcadores cardiovasculares en el día 1 para predecir eventos cardiovasculares tempranos se situaron entre 0.71 (proendotelina 1) y 0.75 (proBNP), mientras que en el caso de los inflamatorios se encontraron por debajo del 0.7. Los valores del área bajo la curva de cada biomarcador cardiaco en el día 30 para predecir eventos cardiovasculares tardíos se situaron entre 0.73 (troponina) y 0.78 (proendotelina-1), y en torno a 0.5 en los inflamatorios.

En el subgrupo de pacientes sin cardiopatía previa los valores del área bajo la curva obtenidos fueron similares, comprendidos entre 0.73 (proADM) y 0.78 (proBNP) para biomarcadores en el día 1 y ECV tempranos, y entre 0.76 (proendotelina-1) y 0.77 (IL6) hasta 0.81 (troponina T), para los del día 30 y ECV tardíos.

A partir de las curvas ROC se seleccionó el valor de cada biomarcador con mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica. Los puntos de corte de los biomarcadores en el día 1 fueron los siguientes: PCR 157.8 mg/L, Procalcitonina 0.72 ng/ml, IL-6 33.7 pg/ml, proADM 1.2 nmol/l, proendotelina-1 104 pmol/L, troponina T 21.9 ng/ml y proBNP 1619 pg/ml. Los mejores puntos de corte a los 30 días fueron: PCR >3.4 mg/L, Procalcitonina > 0.05 ng/ml, IL-6 > 5.45pg/ml, proADM > 0.83 nmol/l, proendotelina-1 > 70.7 pmol/L, troponina T > 16 ng/ml y proBNP > 315 pg/ml.

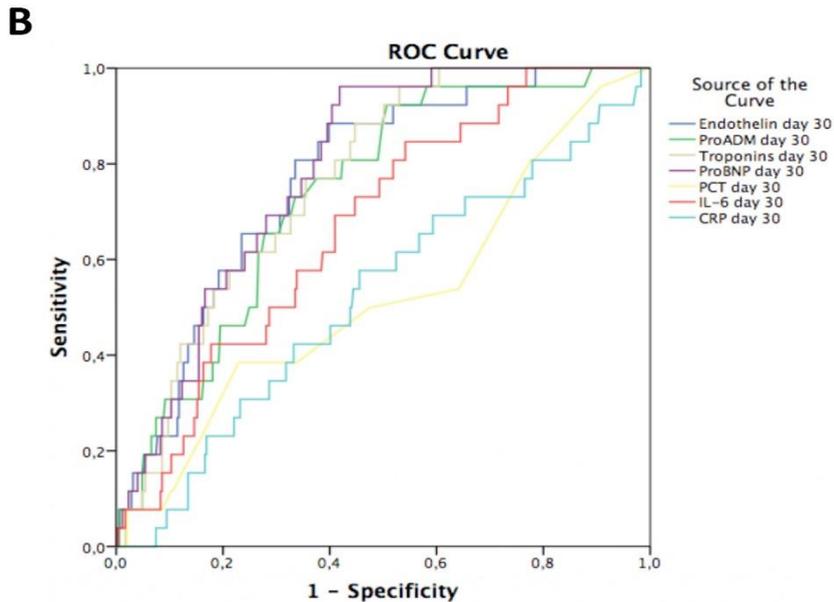
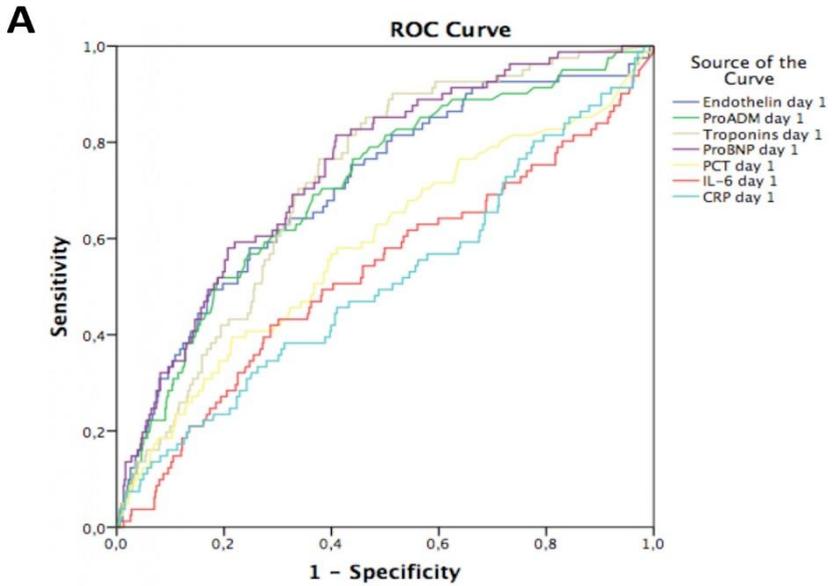


Figura 7. Representación gráfica de las curvas ROC de cada biomarcador para el diagnóstico de eventos cardiovasculares. A: determinación día 1 y ECV tempranos. B: determinación día 30 y ECV tardíos.

Análisis multivariados

A partir de las curvas ROC se obtuvo un punto de corte de cada uno de los biomarcadores inflamatorios y cardiovasculares, valor que se utilizó para dicotomizar las variables continuas (biomarcadores) para el análisis multivariado. Se realizó un modelo para cada biomarcador, debido a la elevada correlación encontrada entre los biomarcadores cardiovasculares entre sí, que no permitió incluirlos de manera combinada. Los coeficientes de correlación entre biomarcadores C1 y entre los biomarcadores C3 se muestran a continuación (tabla 11).

Tabla 11. Correlación entre biomarcadores día 1/30

ProADM	0.792/0.715					
Troponina T	0.526/0.530	0.636/0.711				
ProBNP	0.634/0.548	0.798/0.702	0.678/0.688			
CRP	0.162/0.260	0.207/0.411	0.045 ⁺ /0.291	0.080 [*] /0.306		
PCT	0.371/0.191	0.520/0.398	0.279/0.290	0.374/0.234	0.370/0.263	
IL-6	0.234/0.410	0.462/0.575	0.173/0.479	0.223/0.474	0.471/0.586	0.527/0.340
	Proendotelina -1	ProADM	Troponina T	ProBNP	CRP	PCT

Predicción de eventos cardiovasculares tempranos

Se realizó un modelo por cada biomarcador del día 1 para calcular la capacidad predictora de eventos cardiovasculares tempranos, ajustado por variables clínicamente relevantes y aquellas que habían resultado factores de riesgo independiente de ECV en la primera parte del estudio.

En la figura 9 se muestran la odds ratio obtenidas de cada biomarcador inflamatorio y cardiovascular. Presentar niveles elevados (por encima del punto de corte seleccionado) de todos los biomarcadores cardiovasculares en el día 1 resultó factor independiente de riesgo de

desarrollar un ECV temprano. La OR obtenida en los modelos de cada biomarcador inflamatorio no fueron significativas, a excepción de la PCT.

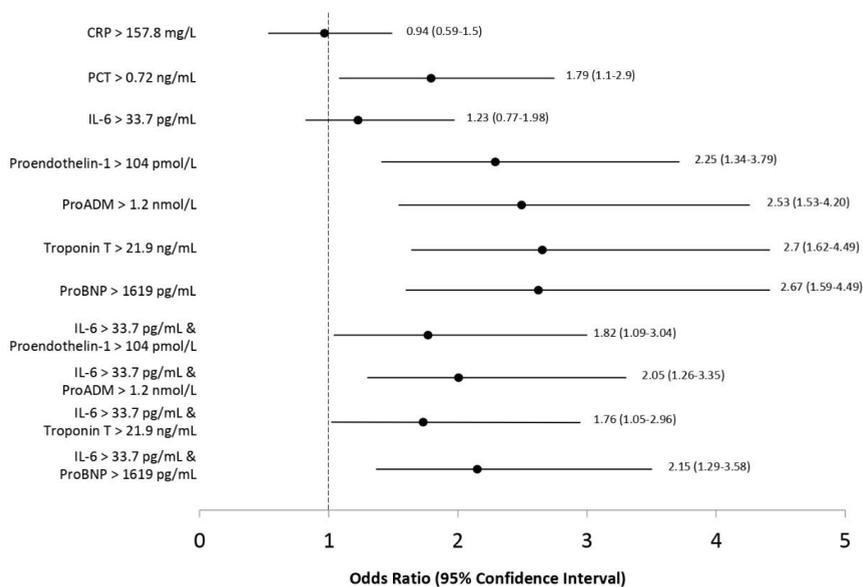


Figura 8. OR (IC) de cada biomarcador (C1) cardiaco y combinado con IL-6 para la aparición de ECV tempranos.

Además de los biomarcadores cardiacos, la edad mayor de 65 años, tener una carga de enfermedad cardiaca previa, la insuficiencia respiratoria grave ($paO_2/FiO_2 < 250$ mmHg) y niveles del marcador sepsis (PCT) elevados, resultaron factores de riesgo independientes para la aparición de los eventos tempranos. Las OR obtenidas ajustadas por las variables incluidas en cada modelo se muestran en la tabla 12.

Realizar el mismo análisis combinando cada uno de los biomarcadores cardiovasculares junto a la IL-6 no mejoró la odds ratio.

Tabla 12. Factores independientes asociados con eventos cardiovasculares tempranos.

Biomarcadores	Edad		Cardiopatía crónica		Accidente cerebrovascular		Sepsis		PaO ₂ /FiO ₂ < 250 mmHg			
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p		
PCR > 157.8 mg/L	0.94 (0.59-1.50)	0.796	2.36 (1.28-4.33)	0.006	1.84 (1.14-2.99)	0.013	1.26 (0.58-2.75)	0.568	1.08 (0.65-1.80)	0.774	1.99 (1.18-3.35)	0.009
PCT > 0.72 ng/mL	1.79 (1.10-2.90)	0.019	2.75 (1.47-5.13)	0.002	1.79 (1.10-2.92)	0.019	1.29 (0.59-2.84)	0.525	0.94 (0.56-1.57)	0.809	1.64 (0.99-2.73)	0.055
IL-6 > 33.7 pg/mL	1.23 (0.77-1.98)	0.383	2.71 (1.46-5.04)	0.002	1.76 (1.09-2.86)	0.022	1.27 (0.58-2.80)	0.547	1.00 (0.60-1.67)	0.993	2 (1.19-3.37)	0.009
Proendotelina 1 > 104 pmol/L	2.25 (1.34-3.79)	0.002	2.57 (1.35-4.88)	0.004	1.66 (1.01-2.73)	0.046	1.34 (0.60-3.00)	0.470	0.886 (0.52-1.51)	0.656	1.80 (1.05-3.09)	0.033
ProADM > 1.2 nmol/L	2.53 (1.53-4.20)	<0.001	2.53 (1.35-4.74)	0.004	1.59 (0.98-2.61)	0.063	1.19 (0.53-2.65)	0.671	0.91 (0.54-1.53)	0.710	1.67 (0.98-2.84)	0.059
Troponina T > 21.9 ng/mL	2.70 (1.62-4.49)	<0.001	2.45 (1.28-4.69)	0.007	1.4 (0.85-2.32)	0.190	1.20 (0.54-2.68)	0.660	0.93 (0.55-1.57)	0.779	1.65 (0.97-2.81)	0.065
ProBNP > 1619 pg/mL	2.67 (1.59-4.49)	<0.001	2.25 (1.20-4.23)	0.012	1.46 (0.88-2.42)	0.142	1.48 (0.66-3.31)	0.339	0.86 (0.51-1.46)	0.574	1.75 (1.02-3.00)	0.042
Inflammatory & cardiac BM												
IL-6 > 33.7 pg/mL & Proendotelina a1 > 104 pmol/L	1.82 (1.09-3.04)	0.023	2.68 (1.41-5.09)	0.003	1.79 (1.09-2.93)	0.022	1.29 (0.58-2.87)	0.529	0.97 (0.57-1.64)	0.897	1.84 (1.07-3.17)	0.029
IL-6 > 33.7 pg/mL & ProADM > 1.2 nmol/L	2.05 (1.26-3.35)	0.004	2.64 (1.41-4.92)	0.002	1.71 (1.05-2.78)	0.031	1.20 (0.54-2.67)	0.649	0.98 (0.59-1.64)	0.938	1.72 (1.01-2.94)	0.046
IL-6 > 33.7 pg/mL & Troponina T > 21.9 ng/mL	1.76 (1.05-2.96)	0.032	2.72 (1.43-5.16)	0.002	1.57 (0.96-2.58)	0.071	1.27 (0.58-2.8)	0.556	0.96 (0.57-1.62)	0.886	1.73 (1.01-2.96)	0.048
IL-6 > 33.7 pg/mL & ProBNP > 1619 pg/mL	2.15 (1.29-3.58)	0.003	2.44 (1.30-4.57)	0.005	1.60 (0.97-2.64)	0.064	1.42 (0.64-3.14)	0.392	0.91 (0.54-1.54)	0.719	1.80 (1.05-3.10)	0.034

Áreas ROC: modelo PCR 0.69 (0.64-0.75); modelo PCT 0.71 (0.66-0.77); modelo IL-6 0.70 (0.65-0.76); modelo proendotelina-1 0.74 (0.69-0.79); modelo proADM 0.74 (0.69-0.80); modelo troponina T 0.74 (0.69-0.78); modelo proBNP 0.74 (0.69-0.79); modelo IL-6 y proendotelina 0.73 (0.68-0.78), IL-6 y proADM 0.73 (0.68-0.78), IL-6 y troponina T 0.71 (0.66-0.76), IL-6 y proBNP 0.72 (0.67-0.78). BM, biomarcadores; IC interval de confianza; OR, odds ratio; PaO₂/FiO₂, presión arterial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado.

Predicción de eventos cardiovasculares tardíos

Para la realización de los modelos de predicción de eventos cardiovasculares tardíos se excluyeron aquellos pacientes que habían presentado algún evento temprano. En cada modelo se incluyó un biomarcador del día 30, ajustados por variables clínicas y de gravedad de la neumonía asociadas con el desarrollo de ECV además de otras consideradas clínicamente relevantes (tabla 13). Las OR de cada biomarcador y de los biomarcadores cardiacos combinados con IL-6 se muestran en la siguiente figura.

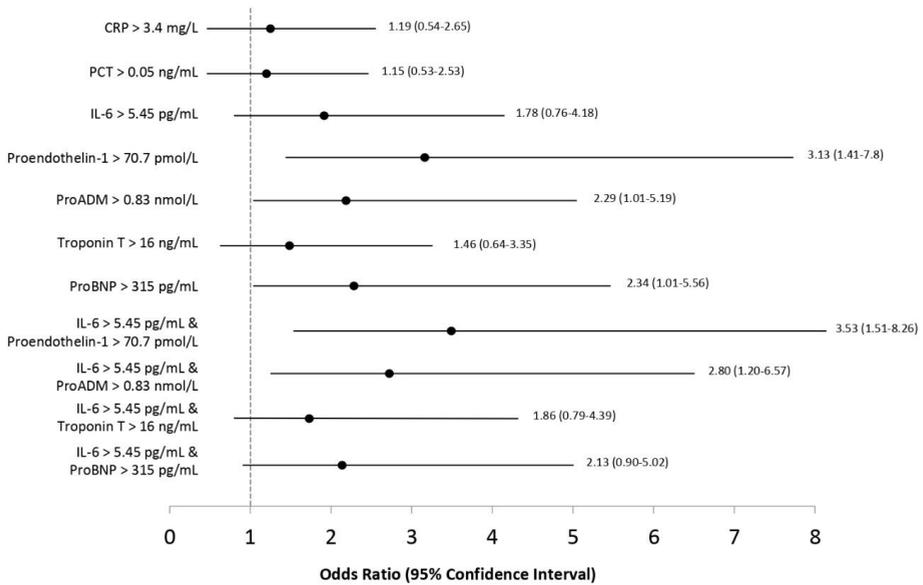


Figura 9. OR (IC) de cada biomarcador (C3) cardiaco y combinado con IL-6 para la aparición de ECV tardíos.

Tabla 13. Factores independientes asociados con eventos cardiovasculares tardíos (excluyendo pacientes con eventos tempranos).

Biomarker	Age		Chronic heart disease		Cerebrovascular disease		Sepsis		PaO ₂ /FiO ₂ < 250 mmHg			
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p		
CRP > 3.4 mg/L	1.19 (0.54-2.65)	0.662	3.20 (1.01-10.22)	0.049	3.24 (1.39-7.53)	0.006	0.33 (0.4-2.60)	0.291	1.49 (0.63-3.57)	0.366	1.40 (0.56-3.48)	0.472
PCT > 0.05 ng/mL	1.15 (0.53-2.53)	0.722	4.75 (1.32-17.03)	0.017	2.59 (1.14-5.89)	0.023	0.33 (0.04)	0.286	1.80 (0.75-4.33)	0.191	1.32 (0.54-3.24)	0.547
IL-6 > 5.45 pg/mL	1.78 (0.76-4.18)	0.183	6.47 (1.42-29.50)	0.016	2.49 (1.06-5.81)	0.036	0.35 (0.04-2.76)	0.316	1.75 (0.69-4.42)	0.237	1.41 (0.56-3.53)	0.468
Proendothelin-1 > 70.7 pmol/L	3.13 (1.41-7.80)	0.006	3.96 (1.10-14.25)	0.035	2.20 (0.96-5.06)	0.063	0.27 (0.03-2.21)	0.224	1.55 (0.64-3.77)	0.333	1.47 (0.59-3.64)	0.409
ProADM > 0.83 nmol/L	2.29 (1.01-5.19)	0.048	3.91 (1.08-14.23)	0.038	2.48 (1.09-5.65)	0.030	0.30 (0.04-2.38)	0.253	1.81 (0.75-4.38)	0.189	1.28 (0.52-3.16)	0.595
Troponin T > 16 ng/mL	1.46 (0.64-3.35)	0.371	4.14 (1.12-15.33)	0.034	2.59 (1.13-5.90)	0.024	0.35 (0.04-2.79)	0.321	1.81 (0.75-4.36)	0.184	1.32 (0.54-3.24)	0.548
ProBNP > 315 pg/mL	2.34 (1.01-5.56)	0.047	4.02 (1.11-14.53)	0.034	2.12 (0.91-4.93)	0.080	0.32 (0.04-2.57)	0.286	1.75 (0.73-4.23)	0.212	1.15 (0.46-2.86)	0.764
Inflammatory & cardiac BM												
IL-6 > 5.45 pg/mL & Proendothelin-1 > 70.7 pmol/L	3.53 (1.51-8.26)	0.004	5.73 (1.25-26.25)	0.025	2.18 (0.92-5.20)	0.077	0.29 (0.04-2.36)	0.245	1.59 (0.62-4.05)	0.332	1.50 (0.59-3.78)	0.392
IL-6 > 5.45 pg/mL & ProADM > 0.83 nmol/L	2.80 (1.20-6.57)	0.018	5.65 (1.23-25.92)	0.026	2.34 (0.99-5.50)	0.051	0.32 (0.04-2.59)	0.285	1.74 (0.69-4.38)	0.243	1.28 (0.50-3.23)	0.607
IL-6 > 5.45 pg/mL & Troponin T > 16 ng/mL	1.86 (0.79-4.39)	0.157	5.87 (1.26-27.23)	0.024	2.44 (1.04-5.73)	0.041	0.35 (0.04-2.82)	0.324	1.79 (0.71-4.50)	0.215	1.39 (0.55-3.50)	0.486
IL-6 > 5.45 pg/mL & ProBNP > 315 pg/mL	2.13 (0.90-5.02)	0.085	6.07 (1.32-27.82)	0.020	2.30 (0.98-5.44)	0.057	0.35 (0.04-2.81)	0.322	1.76 (0.70-4.42)	0.230	1.34 (0.53-3.37)	0.535

Área bajo la curva de los modelos: PCR 0.77 (0.69-0.85); PCT 0.78 (0.70-0.85); IL-6 0.81 (0.75-0.88); proendotelina-1 0.81 (0.73-0.88); proADM 0.80 (0.72-0.87); troponinaT 0.79 (0.71-0.86); proBNP 0.79 (0.72-0.86); IL-6 y proendotelina 0.83 (0.76-0.89), IL-6 y proADM 0.83 (0.76-0.89), IL-6 y proBNP 0.82 (0.75-0.88), IL-6 y troponin T 0.82 (0.75-0.88). BM, biomarcadores; IC intervalo de confianza; PCR, proteína C reactiva; IL-6, interleukin 6; OR, odds ratio; PaO₂/FiO₂, presión arterial de oxígeno/ fracción de oxígeno inspirado; PCT, procalcitonin; proADM, proadrenomedulina; proBNP, pro b natriuretic peptid.

Mantener niveles elevados de todos los biomarcadores cardiovasculares a los 30 días de la neumonía, a excepción de la troponina T, resultaron factor de riesgo independientes de desarrollar ECV tardíos, junto a la edad avanzada (mayor de 65 años) y la enfermedad cardíaca crónica.

Al repetir los modelos matemáticos, esta vez combinando IL-6 con cada uno de los biomarcadores, en el caso de la combinación con proendotelina-1 y proadrenomedulina mostró una mejoría en la capacidad de predicción con una OR 3.53 (1.51-8.26) y OR 2.80 (1.2-6.57) respectivamente, y un área bajo la curva ROC de 0.83 en ambas combinaciones (ver tabla 13).

DISCUSION

PRINCIPALES HALLAZGOS DEL ESTUDIO

EVENTOS CARDIOVASCULARES

FACTORES DEL HUESPED, DE LA GRAVEDAD Y DE LA ETIOLOGIA

MORTALIDAD

BIOMARCADORES

Biomarcadores y Eventos Cardiovasculares Tempranos

Biomarcadores y Eventos Cardiovasculares Tardíos

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

APLICABILIDAD CLINICA

CONCLUSIONES FINALES

6. DISCUSION

PRINCIPALES HALLAZGOS

Cohorte Global

1. La aparición de eventos cardiovasculares tempranos fue de 10% y tardíos de 6.6%.
2. Los factores independientes asociados con eventos tempranos fueron la edad mayor de 65 años, tabaquismo activo, abuso de alcohol, antecedente de cardiopatía, sepsis grave al inicio, PSI \geq 3 y *S. pneumoniae*. El género femenino se asoció con menor riesgo.
3. Los factores asociados con eventos tardíos fueron la edad mayor de 65 años, obesidad, HTA, antecedente de cardiopatía, enfermedad renal crónica, PSI \geq 3 y presentar un ECV durante el ingreso por neumonía.
4. El desarrollo de ECV temprano tuvo una repercusión negativa en la supervivencia a los 30 días y hasta el año tras la neumonía.

Cohorte Biomarcadores

1. La aparición de eventos cardiovasculares tempranos fue de 13% y tardíos de 9.1%.
2. Los biomarcadores cardiovasculares son predictores independientes de complicaciones cardiovasculares tempranas y tardías, tras ajustar por la edad, PaO₂/FiO₂ < 250 mmHg y cardiopatía crónica.
3. Para los eventos cardiovasculares tempranos, los biomarcadores cardiacos detectados en el día 1 del ingreso por neumonía muestra similar odds ratio: pro-BNP 2.67, troponina T 2.70, pro-ADM 2.53 y proendotelina-1 2.25.
4. Para los eventos cardiovasculares tardíos, la combinación de niveles elevados de IL-6 determinados en el día 30 junto a proendotelina-1 o pro-ADM tienen la mayor capacidad de predicción con una OR 3.53 y 2.80 respectivamente.

EVENTOS CARDIOVASCULARES

En nuestro estudio hemos observado que el desarrollo de eventos cardiovasculares asociados a la NAC es elevado 10.4% de los pacientes durante la fase aguda y primer mes; y 6.6% más hasta el año de seguimiento. En algunos pacientes con complicaciones tempranas

aparecieron también tardías (6.8%), y con frecuencia no se produjo una única complicación por episodio (20%).

Las complicaciones cardíacas (88% del total) predominaron sobre los eventos vasculares no cardiológicos, como accidentes cerebrovasculares y/o enfermedad tromboembólica venosa. La arritmia cardíaca, y en concreto la fibrilación auricular, fue el ECV temprano más frecuentes, mientras la insuficiencia cardíaca predominó en el periodo tardío (un año). Estos hallazgos son similares a los obtenidos por Corrales–Medina *et al.* (13), aunque con menor incidencia de cardiopatía isquémica (0.6%) que la cohorte de Violi *et al.* (10) en cuyo estudio se realizó una búsqueda activa de la isquemia silente, alcanzando una incidencia del 7.5%.

FACTORES DEL HUÉSPED, GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA Y SU ETIOLOGIA

Mediante el análisis de las principales características de la población estudiada hemos determinado que los factores del huésped, de la gravedad inicial de la neumonía y el microorganismo causal de la neumonía influyen de manera independiente en la aparición de eventos cardiovasculares.

La edad avanzada, el abuso de alcohol y tabaquismo, factores de riesgo de enfermedad cardiovascular ampliamente reconocidos durante la fase aguda de la NAC, pueden aumentar hasta 4 veces el riesgo de presentar de forma aguda un ECV. La cardiopatía crónica fue, como era de esperar, un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECV, no así la HTA y la obesidad, que solamente mostraron efecto independiente en los ECV tardíos al igual que la enfermedad renal crónica. Algunos tratamientos crónicos que los pacientes tomaban previamente al ingreso por neumonía, como antiagregantes e hipolipemiantes, también fueron incluidos en los análisis. Sin embargo, concretamente las estatinas, que por su efecto inmunomodulador además de hipolipemiente, se había relacionado con menor mortalidad en la NAC (68,69), no mostraron un efecto independiente protector sobre la aparición de ECV.

Estos resultados muestran el potencial impacto deletéreo de la NAC sobre la comorbilidad del paciente, durante el episodio agudo y una vez finalizada esta fase. En pacientes que ya presentan factores de riesgo cardiovascular es posible que, un incremento sobre el daño endotelial y desestabilización de la placa de ateroma ya existente, la persistencia de inflamación sistémica (70) y la hipoxemia, conduzcan a la progresión de la enfermedad concomitante (20,71). Aunque nuestros hallazgos confirman que la comorbilidad aumenta el

riesgo de ECV, es importante destacar que el 60% de los pacientes que desarrollaron ECV tempranos y el 45% con tardíos, no tenían antecedentes conocidos de cardiopatía. Es posible que estos pacientes ya presentaran enfermedad subclínica y la NAC fuera crucial en el deterioro y agravamiento de la misma (71), motivo por el que algunos autores la consideran “*per se*” un factor de riesgo cardiovascular (13,17).

La gravedad en la presentación de la NAC también se asocia a mayor riesgo de ECV, con una *odds ratio* que aumenta progresivamente conforme lo hace la puntuación del PSI (13). Durante la sepsis, que ocurre en el 40% de los pacientes hospitalizados (72) y en la NAC grave, hay una mayor producción de citocinas inflamatorias y daño (11,16,18,25) cuya duración permanece desconocida. La persistencia de un cierto grado de inflamación y/o estado protrombótico observada tras el alta (16,70), podría influir en el desarrollo de ECV tardíos. En nuestro estudio, el efecto de la gravedad medida por PSI ha obtenido mayor OR que la sepsis grave al ingreso para los ECV tardíos. Esto puede explicarse porque para la obtención de la puntuación PSI se valora además de la gravedad, la edad y variables de comorbilidad del paciente – insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica – que también incrementan la probabilidad de desarrollar ECV a largo plazo.

S. pneumoniae fue el agente etiológico más frecuente en la cohorte global (66%), y el responsable de hasta el 75% de las neumonías en el subgrupo de pacientes con ECV durante el seguimiento. En los 688 pacientes con NAC neumocócica la incidencia de ECV fue un 12.5%, prácticamente el doble respecto a aquellos con otra etiología. En los pacientes con neumonía por neumococo con enfermedad neumocócica invasiva el número de complicaciones cardiovasculares fue todavía mayor, afectando hasta el 17.7% de los pacientes.

El estudio multivariado mostró que este microorganismo tiene un efecto independiente sobre el desarrollo de complicaciones cardiovasculares tempranas cuando se compara con otras etiologías. Entre las hipótesis planteadas para explicar este hecho se encuentra la capacidad para generar una respuesta inflamatoria de mayor intensidad y duración, cuya demostración es uno de los objetivos secundarios del estudio. A esto se sumaría el daño directo del microorganismo sobre el sistema cardiovascular. La capacidad del neumococo para invadir tejidos, entre ellos el miocardio, con producción de necrosis y reparación posterior en forma de fibrosis, se ha demostrado ampliamente en modelos animales (37). Otro factor que explicaría este incremento de riesgo de ECV asociados a las neumonías por *S. pneumoniae* es la capacidad de replicarse en el interior de macrófagos

generando un reservorio (38), que si no se erradica puede contribuir a mantener un estado proinflamatorio y protrombótico, favoreciendo los ECV a largo plazo (39).

MORTALIDAD

La mortalidad acumulada durante el seguimiento de la cohorte se aproximó al 10%, de la que el 5% tuvo lugar en los primeros 30 días desde el diagnóstico de la neumonía. La divergencia respecto a cifras anteriormente publicadas (3), 10-15% de mortalidad a los 30 días, podría explicarse por el perfil de pacientes incluidos: solo un 10,2% de pacientes precisaron ingreso inicial en UCI, se excluyó pacientes inmunodeprimidos y aquellos con limitación del esfuerzo terapéutico o evento terminal.

En contraste, la mortalidad acumulada al año en el subgrupo de pacientes con eventos cardiovasculares fue del 22%. Este subgrupo de pacientes presentó el doble de mortalidad temprana y casi cuatro veces más mortalidad tardía respecto a aquellos pacientes que no desarrollaron ECV, tras ajustar por edad y gravedad de la neumonía. Hasta el 16% de la mortalidad anual fue secundaria a algún ECV, produciéndose la mayoría en el seguimiento tardío, es decir, a partir del primer mes y hasta el año (11%). Esto no hace sino confirmar el impacto de la patología cardiovascular tras el alta de la neumonía adquirida en la comunidad (11,13,73).

BIOMARCADORES

En la cohorte de 730 pacientes con biomarcadores, la incidencia de ECV todavía fue mayor con un 13% de ECV tempranos y 9% ECV tardíos. No se apreciaron diferencias significativas en las características demográficas, tratamientos previos, hábitos tóxicos y comorbilidad de este subgrupo de pacientes respecto a la población global (tablas 2 y 8). La mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares obtenida podría explicarse por un diagnóstico activo durante el seguimiento de este subgrupo de pacientes, y, en consecuencia, menor infraestimación de eventos a largo plazo, limitación detectada en el estudio de la población global.

La aparición de eventos fue más frecuente entre los pacientes mayores, con factores de riesgo cardiovascular previos, EPOC y enfermedad renal crónica, y también, en los casos de

neumonía de mayor severidad, de acuerdo a los resultados obtenidos en la primera parte del estudio.

Biomarcadores cardiovasculares y eventos cardiovasculares tempranos

Los biomarcadores cardiovasculares presentaron su nivel más alto en la medición del día 1, correspondiente a la fase aguda de la infección y por tanto de mayor respuesta inflamatoria. La existencia de estos niveles elevados refleja la mayor intensidad del daño y estrés miocárdico y vascular que tiene lugar en los primeros días de la infección. Los niveles de biomarcadores en el día 1 se encontraron significativamente más elevados en aquellos pacientes que desarrollaron eventos tempranos (día 1 al 30) en comparación con los pacientes que no desarrollaron eventos. Dichos niveles, fueron similares en pacientes con y sin antecedentes de cardiopatía previa, revelando un grado comparable de disfunción cardíaca en ambos grupos de pacientes. Estos resultados sugieren que dicha disfunción puede deberse propiamente a la infección y no tanto a la condición comórbida previa, es decir, la existencia de un noxa o daño cardiovascular previo. Como se mostraba en la primera parte del estudio, aunque la proporción de ECV fue superior entre los pacientes con cardiopatía establecida previamente a la neumonía, casi dos terceras partes de los eventos se produjeron en ausencia de cardiopatía previa. Por tanto, el aumento de incidencia de ECV tempranos y tardíos en pacientes que precisan ingreso por NAC no se puede justificar solo por la existencia de una enfermedad cardiovascular previa.

Los marcadores cardíacos reflejan una alteración o deterioro en diferentes aspectos como estrés ventricular, daño miocárdico directo, desequilibrio entre demanda y aporte de oxígeno al miocárdico, y fallo cardíaco, permitiendo reconocer la disfunción cardiovascular que tiene lugar en la NAC. La relevancia de los biomarcadores ha sido demostrada incluso en pacientes sin evidencia de afectación isquémica aguda (74). Por tanto, niveles elevados de biomarcadores cardiovasculares reflejan un cierto grado de disfunción subclínica en ausencia de eventos cardiovasculares manifestados clínicamente, y del mismo modo, si se obtienen niveles bajos representa bajo riesgo de dichos eventos.

El valor independiente de los biomarcadores cardíacos para predecir eventos cardiovasculares se ha confirmado en los análisis multivariados tras ajustar por la edad, sepsis, hipoxemia grave y cardiopatía previa, factores constatados de riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad (6). Los modelos matemáticos y el área bajo la curva ROC

mostraron que la proADM, proBNP, proendotelina-1 y la troponina T presenta similar precisión diagnóstica, de hecho, se ha comprobado una elevada correlación entre todos ellos. Por tanto, se puede utilizar cualquiera de ellos, eligiendo uno u otro en función de la disponibilidad en cada hospital, su coste o bien si se dispone de nuevos datos en futuros estudios. La combinación de dos o más biomarcadores cardiovasculares para predecir ECV tempranos no se evaluó dada la elevada colinealidad entre ellos. Aunque, si se evaluó la combinación con biomarcadores inflamatorios, la adición de IL-6 en el día 1 a cada uno de los biomarcadores cardiovasculares no mejoró su capacidad predictiva de manera aislada para ECV precoz.

Los niveles de biomarcadores cardiovasculares en el día 4 y/o 5 correspondiente todavía a la fase aguda, presentaron una caída respecto a los valores iniciales del día 1, incluso en aquellos pacientes que habían presentado eventos cardiovasculares. La caída fue menor en el día 4 permaneciendo levemente elevados hasta el día 30 - en especial proADM, proendotelina-1 y troponina- en aquellos pacientes que posteriormente desarrollaron eventos cardiovasculares tardíos. En estudios previos se había hecho hincapié en las consecuencias negativas resultantes de la inflamación subclínica mantenida (49) y de un estado protrombótico (70) en el momento del alta hospitalaria, pero la información tras la misma es escasa.

Biomarcadores y eventos cardiovasculares tardíos

En nuestro estudio la permanencia de niveles elevados de proADM, proBNP o proendotelina-1 a los 30 días se asoció de manera independiente con la aparición de ECV tardíos, tras ajustar por los factores clínicamente relevantes mencionados para los biomarcadores en el día 1. En este análisis no se incluyeron muestras de pacientes que hubieran presentado algún ECV temprano, para eliminar posibles sesgos, ya que los pacientes con ECV tempranos podrían mantener los niveles elevados a los 30 días por el daño residual del evento agudo, y no exclusivamente como consecuencia del proceso infeccioso. Además, como hemos visto el desarrollo de un ECV temprano, incrementa el riesgo de desarrollar uno o más eventos tardíos. Por tanto, los pacientes que presentan complicaciones tempranas son potenciales candidatos a medidas dirigidas a la prevención de nuevos ECV y reducción del riesgo cardiovascular posterior al alta de la neumonía, independientemente del resultado de la determinación de biomarcadores a los 30 días.

Niveles elevados de proADM, proBNP o proendotelina-1 en el día 30 se asociaron con ECV tardíos tras ajustar por factores clínicos. La determinación de los biomarcadores en el control tras el alta, en pacientes sin ECV tempranos, nos permite identificar la persistencia de daño o estrés cardiovascular a los 30 días de la infección. Desde nuestro conocimiento, la persistencia de esta situación de estrés no se había determinado previamente, aunque si se había evaluado durante la hospitalización inicial por la NAC (75–77). La simple determinación de proBNP, biomarcador de uso extendido y disponible en la mayoría de los hospitales, nos indicará incremento en hasta dos veces del riesgo de ECV tardíos en aquellos pacientes que persistan con niveles superiores a 315 pg/ml a los 30 días tras el alta (78).

El área bajo la curva calculada para cada biomarcador cardíaco por separado fue similar, y, por tanto, también su capacidad de predicción. Esto hace posible utilizar aquel que tengamos disponible, lo que sin duda aporta un valor añadido al estudio, por la aplicabilidad de las determinaciones y traslación de los resultados a la práctica clínica habitual. Por otro lado, determinar más de uno, solo nos ofrecerá información redundante sobre el grado de estrés cardiovascular. Aunque cabe destacar que la proendotelina-1, molécula secretada por las células endoteliales que expresa el estrés sobre las mismas, obtuvo mayor precisión diagnóstica.

Es importante remarcar, que el mayor riesgo para el desarrollo de ECV tardíos se encuentra cuando inflamación y daño cardiovascular concurren, expresado mediante la combinación de niveles elevados de proADM o proendotelina-1 junto a la IL-6. Nuestros hallazgos implican que el peor escenario posible se produce en aquellos pacientes que presentan daño cardiovascular remanente junto a inflamación persistente a los 30 días tras el alta de la NAC. En estos el riesgo de ECV es tres veces mayor que aquellos que no cumplen ninguna de estas condiciones. De hecho, en la población general sin neumonía, niveles elevados de IL6 y troponina se asocian con riesgo cardiovascular elevado (79,80), y en población anciana niveles elevados de IL6 (81).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En la primera parte del estudio relacionada con la aparición de eventos cardiovasculares durante el seguimiento de pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad, es muy probable que se haya infraestimado los eventos posteriores al control del día 30, ya que los controles a partir de este momento no fueron presenciales. No obstante, se realizó una

doble búsqueda, telefónica y de seguimiento de la historia clínica electrónica (tanto hospitalaria como de atención primaria), para minimizar las pérdidas de seguimiento.

Por el mismo motivo, puede haberse infraestimado la mortalidad tardía, correspondiente a este periodo sin seguimiento presencial. La reducción importante de la muestra para el análisis de mortalidad (solo 73 pacientes con biomarcadores fallecieron durante todo el seguimiento), es la principal causa por la que no se ha podido estudiar la capacidad pronóstica (predicción de mortalidad) de los biomarcadores inflamatorios y cardiovasculares. Además, en algunos casos no fue posible identificar la causa exacta de la muerte al año, y no se incluyó un grupo control.

Debido a la ausencia de estudio sistemático de virus, la posible asociación entre ECV y neumonía vírica, etiología relacionada con riesgo cardiovascular y daño miocárdico (82,83), no pudo ser demostrada en nuestro estudio. A pesar de que *S. pneumoniae* si se relacionó en el estudio con un riesgo más elevado de ECV tempranos respecto al resto de etiologías, no se constató en el caso de ECV tardíos. Esto puede ser debido a una pérdida del riesgo asociado a largo plazo o bien a la menor incidencia de ECV en dicho periodo que no permitiera medir el efecto. Tampoco se pudo confirmar la presencia de niveles de biomarcadores (cardiovasculares y/o inflamatorios) más elevados en las neumonías por neumococo, y concretamente en la enfermedad neumocócica invasiva, respecto a otras etiologías (último de los objetivos del estudio). Al tratarse de un análisis a realizar sobre un subgrupo muy seleccionado: pacientes con biomarcadores, diagnóstico etiológico por neumococo y ECV tempranos; la muestra se reducía drásticamente, y con ello la potencia estadística.

Por último, cada tipo de biomarcador podría ser más útil para predecir diferentes tipos de eventos cardiovasculares. Se ha estudiado la capacidad predictiva de cualquier tipo de evento cardiovascular, y no concretamente para ACV, SCA, arritmias, IC o ETV. Es posible que dada la baja representación en la muestra de eventos extracardíacos, la utilidad de estos biomarcadores en este tipo de complicaciones sea inferior a la obtenida en el estudio.

APLICABILIDAD CLÍNICA

El presente estudio se demuestra que la incidencia de Eventos Cardiovasculares es alta en población de NAC hospitalizada, siendo más frecuente su aparición en los primeros 30 días y específicamente durante la hospitalización, corroborando en población española datos obtenidos en estudios previos. Además de complicaciones isquémicas, es destacable el

elevado número de arritmias y de insuficiencia cardiaca, principal causa de muerte secundaria a ECV en nuestro estudio.

Por la implicación pronóstica, con un incremento del riesgo de mortalidad temprana y tardía, es importante detectar aquellos pacientes con elevada probabilidad de ECV. La presencia de los factores asociados con ECV, relativos al huésped (edad, tabaquismo y cardiopatía crónica), a la gravedad inicial de la neumonía y al microorganismo causal (*S. pneumoniae*), nos pueden ayudar a definir el perfil de pacientes con riesgo cardiovascular elevado. La presencia de estos factores clínicos, aunque puede contribuir a detectar las complicaciones de manera más precoz mediante búsqueda activa, no son suficientemente precisos. Como muestra de ello, la mitad de los pacientes que presentaron algún ECV durante el seguimiento no tenían cardiopatía conocida, principal factor de riesgo descrito. Por tanto, precisamos de otras herramientas que nos ayuden a reconocer de forma más precisa que pacientes presentarán complicaciones cardiovasculares asociadas a la NAC.

Nuestro estudio demuestra que los biomarcadores cardiovasculares y no los inflamatorios, son útiles para detectar pacientes con riesgo de ECV. La determinación de biomarcadores cardiacos en el día 1 permite predecir eventos tempranos, mientras que su determinación a los 30 días nos permite predecirlos a largo plazo. Ambas determinaciones son válidas incluso en pacientes sin antecedentes de cardiopatía crónica, lo que, junto a la buena correlación de todos los biomarcadores estudiados entre sí, permiten la aplicabilidad y traslación de estos resultados a la práctica clínica habitual.

Actualmente, pacientes que permanecen con niveles de biomarcadores inflamatorios y cardiacos elevados a los 30 días, situación de mayor riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares a largo plazo, normalmente se remiten al sistema de atención primaria sin recibir ninguna recomendación específica. Nuestros resultados avalan un cambio en el manejo habitual de la neumonía tras el alta hospitalaria. La persistencia de niveles elevados de proadrenomedulina, péptido natriurético tipo B (proBNP), proendotelina-1 y IL-6, nos pueden ayudar a diseñar programas personalizados de rehabilitación cardiovascular o a optimizar el tratamiento tras el episodio agudo.

Los niveles de biomarcadores, también pueden ser útiles en el diseño de estudios de intervención farmacológica dirigidos a reducir ECV: con antiagregantes o anticoagulantes, en dosis plenas o profilácticas, que reviertan el estado protrombótico inducido por la sepsis; con betabloqueantes; o incluso con macrólidos, capaces de actuar sobre el depósito

intramacrofágico del neumococo responsable de perpetuar la respuesta inflamatoria sistémica y del consiguiente daño cardiovascular.

Aunque por el momento no existe suficiente evidencia, en un futuro próximo los biomarcadores podrían guiar el manejo, durante el episodio agudo y posteriormente, con el objetivo de reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada a la neumonía adquirida en la comunidad.

7. CONCLUSIONES FINALES

1. La incidencia de eventos cardiovasculares es alta en población con neumonía adquirida en la comunidad hospitalizada, siendo más frecuente su aparición en los primeros 30 días. Además de complicaciones isquémicas, es destacable el elevado número de arritmias y de insuficiencia cardiaca, principal causa de muerte secundaria a ECV en nuestro estudio.
2. La determinación de biomarcadores cardiovasculares es útil para detectar riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.
3. Niveles elevados de biomarcadores cardiovasculares en el día 1 se asociaron de forma independiente con ECV en el periodo temprano, mientras que los biomarcadores del día 30 lo hicieron con ECV a largo plazo (hasta un año), tras ajustar por la edad, sepsis, hipoxemia grave y enfermedad cardiovascular previa.
4. No se ha encontrado asociación independiente entre los niveles de biomarcadores inflamatorios estudiados y las complicaciones cardiovasculares objetivo del estudio: ictus y AIT, IAM y ángor, arritmias, insuficiencia cardiaca descompensada y enfermedad tromboembólica venosa.
5. Niveles elevados de proADM, proBNP o proendotelina-1 a los 30 días de la neumonía, se asocia con ECV a largo plazo. Aunque la situación de mayor riesgo para el desarrollo de ECV tardíos se encuentra cuando inflamación y daño cardiovascular concurren, expresado mediante la combinación de niveles elevados de proADM o proendotelina-1 junto a la IL-6.
6. Por la implicación pronóstica de los eventos cardiovasculares a corto y largo plazo, es necesario establecer estrategias de prevención cardiovascular durante y después del episodio de neumonía. Los biomarcadores cardiacos pueden ser útiles en el diseño de futuros estudios de intervención cruciales para reducir el riesgo cardiovascular asociado a la NAC.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. enero de 2012;67(1):71-9.
2. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 30 de julio de 2015;373(5):415-27.
3. The top 10 causes of death [Internet]. [citado 27 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
4. Restrepo MI, Faverio P, Anzueto A. Long-term prognosis in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. abril de 2013;26(2):151-8.
5. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 14 de octubre de 2013;34(39):3028-34.
6. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, Cameron DW, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. junio de 2011;8(6):e1001048.
7. Yende S, Linde-Zwirble W, Mayr F, Weissfeld LA, Reis S, Angus DC. Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de mayo de 2014;189(9):1065-74.
8. pubmeddev, al YS et. Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 30 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24456535>
9. Aliberti S, Ramirez JA. Cardiac diseases complicating community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. junio de 2014;27(3):295-301.
10. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de junio de 2017;64(11):1486-93.

11. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac Complications in Patients with Community Acquired Pneumonia: Incidence, Timing, Risk Factors, and Association with Short-Term Mortality. *Circulation*. 2012; 125:773-81.
12. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang C-CH, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de diciembre de 2003;37(12):1617-24.
13. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang C-CH, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 20 de enero de 2015;313(3):264-74.
14. Bordon J, Wiemken T, Peyrani P, Paz ML, Gnoni M, Cabral P, et al. Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. Agosto 2010;138(2):279-83.
15. Aliberti S, Ramirez J, Cosentini R, Valenti V, Voza A, Rossi P, et al. Acute myocardial infarction versus other cardiovascular events in community-acquired pneumonia. *ERJ Open Res*. mayo de 2015;1(1).
16. Feldman C, Anderson R. Community-Acquired Pneumonia: Pathogenesis of Acute Cardiac Events and Potential Adjunctive Therapies. *Chest*. agosto de 2015;148(2):523-32.
17. Corrales-Medina VF, Taljaard M, Yende S, Kronmal R, Dwivedi G, Newman AB, et al. Intermediate and long-term risk of new-onset heart failure after hospitalization for pneumonia in elderly adults. *Am Heart J*. agosto de 2015;170(2):306-12.
18. Singanayagam A, Singanayagam A, Elder DHJ, Chalmers JD. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? *Eur Respir J*. enero de 2012;39(1):187-96.
19. Welte T, Pletz M. Pneumonia and the Risk of Cardiovascular Death. Time to Change Our Strategy. *Am J Respir Crit Care Med*. 19 de julio de 2017;196(5):541-3.
20. Dela Cruz CS, Wunderink RG, Christiani DC, Cormier SA, Crothers K, Doerschuk CM, et al. Future Research Directions in Pneumonia. NHLBI Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de 2018;198(2):256-63.

21. Feldman C, Anderson R. Prevalence, pathogenesis, therapy, and prevention of cardiovascular events in patients with community-acquired pneumonia. *Pneumonia Nathan Qld.* 2016;8:11.
22. Restrepo MI, Reyes LF. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirol Carlton Vic.* 2018;23(3):250-9.
23. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis.* enero de 2008;8(1):32-43.
24. Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *The Lancet.* 9 de febrero de 2013;381(9865):496-505.
25. Van Eeden S, Leipsic J, Paul Man SF, Sin DD. The Relationship between Lung Inflammation and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de julio de 2012;186(1):11-6.
26. 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.* febrero de 2010;137(2):416-20.
27. 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.* 4 de noviembre de 2014;64(18):1917-25.
28. 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.* 18 de febrero de 2003;100(4):1966-71.
29. Parimon T, Li Z, Bolz DD, McIndoo ER, Bayer CR, Stevens DL, et al. Staphylococcus aureus α -hemolysin promotes platelet-neutrophil aggregate formation. *J Infect Dis.* 1 de septiembre de 2013;208(5):761-70.
30. Rondina MT, Garraud O. Emerging Evidence for Platelets as Immune and Inflammatory Effector Cells. *Front Immunol [Internet].* 18 de diciembre de 2014 [citado 3 de septiembre de 2019];5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270189/>
31. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost.* 31 de agosto de 2015;114(3):449-58.

32. Arman M, Krauel K, Tilley DO, Weber C, Cox D, Greinacher A, et al. Amplification of bacteria-induced platelet activation is triggered by FcγRIIA, integrin αIIbβ3, and platelet factor 4. *Blood*. 15 de mayo de 2014;123(20):3166-74.
33. Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, Mitroulis I, Apostolidou E, Arelaki S, et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 7 de junio de 2015;36(22):1405-14.
34. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, Lochnit G, Barreto G, Galuska SP, et al. Neutrophil Extracellular Traps Directly Induce Epithelial and Endothelial Cell Death: A Predominant Role of Histones. *PLOS ONE*. 28 de febrero de 2012;7(2):e32366.
35. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de julio de 2007;45(2):158-65.
36. 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. *PLOS Pathog*. 18 de septiembre de 2014;10(9):e1004383.
37. 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*. 01 de 2017;196(5):609-20.
38. Ercoli G, Fernandes VE, Chung WY, Wanford JJ, Thomson S, Bayliss CD, et al. Intracellular replication of Streptococcus pneumoniae inside splenic macrophages serves as a reservoir for septicemia. *Nat Microbiol*. mayo de 2018;3(5):600-10.
39. Feldman C, Normark S, Henriques-Normark B, Anderson R. Pathogenesis and prevention of risk of cardiovascular events in patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. junio de 2019;285(6):635-52.
40. Deng JC, Standiford TJ. The systemic response to lung infection. *Clin Chest Med*. marzo de 2005;26(1):1-9.
41. Nelson S. Novel Nonantibiotic Therapies for Pneumonia: Cytokines and Host Defense. *CHEST*. 1 de febrero de 2001;119(2):419S-425S.

42. Skerrett S, R Park D. Anti-inflammatory treatment of acute and chronic pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1 de abril de 2001;16:76-84.
43. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* diciembre de 1999;17(6):1019-25.
44. Meisner M. PCT, procalcitonin: a new, innovative infection parameter : biochemical and clinical aspects. Berlin: Brahms Diagnostica; 1996.
45. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol.* enero de 2010;159(2):253-64.
46. Durán Giménez-Rico HJ, Aller Reyero MA, Lorente Ruigómez L, Durán Giménez-Rico L, Arias Pérez J, Durán Sacristán H. Sepsis y shock séptico: un torbellino de mediadores inflamatorios de difícil manejo terapéutico. *An Med Interna.* enero de 2002;19(1):35-43.
47. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos M, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax.* 1 de mayo de 2008;63:447-52.
48. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X, et al. Stability in community-acquired pneumonia: One step forward with markers? *Thorax.* 1 de septiembre de 2009;64:987-92.
49. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, Weissfeld L, Fine J, Welch RD, et al. Inflammatory Markers at Hospital Discharge Predict Subsequent Mortality after Pneumonia and Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de junio de 2008;177(11):1242-7.
50. Patterson CC, Smith AE, Yarnell JWG, Rumley A, Ben-Shlomo Y, Lowe GDO. The associations of interleukin-6 (IL-6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease: The Caerphilly Study. *Atherosclerosis.* 1 de abril de 2010;209(2):551-7.
51. Ueda S, Nishio K, Minamino N, Kubo A, Akai Y, Kangawa K, et al. Increased Plasma Levels of Adrenomedullin in Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de julio de 1999;160(1):132-6.

52. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev.* abril de 2000;21(2):138-67.
53. Bagnato A, Loizidou M, Pflug B, Curwen J, Growcott J. Role of the endothelin axis and its antagonists in the treatment of cancer. *Br J Pharmacol.* mayo de 2011;163(2):220-33.
54. Freeman BD, Machado FS, Tanowitz HB, Desruisseaux MS. Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases. *Life Sci.* 24 de noviembre de 2014;118(2):110-9.
55. Gamze K, Mehmet HM, Deveci F, Turgut T, Ilhan F, Ozercan I. Effect of bosentan on the production of proinflammatory cytokines in a rat model of emphysema. *Exp Mol Med.* 31 de octubre de 2007;39(5):614-20.
56. Carpenter TC, Schomberg S, Stenmark KR. Endothelin-mediated increases in lung VEGF content promote vascular leak in young rats exposed to viral infection and hypoxia. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* 1 de diciembre de 2005;289(6):L1075-82.
57. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttrop N, Welte T. Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers to Predict Short- and Long-Term Survival in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de diciembre de 2010;182(11):1426-34.
58. Michael JR, Markewitz BA. Endothelins and the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* septiembre de 1996;154(3 Pt 1):555-81.
59. Moammar M, Azam H, Blamoun A, Rashid A, Ismail M, Khan M, et al. Alveolar-arterial oxygen gradient, pneumonia severity index and outcomes in patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1 de septiembre de 2008;35:1032-7.
60. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, McCord J, Hollander J, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med.* 1 de agosto de 2002;347:161-7.
61. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care.* 2006;10(3):R96.

62. Lacoma A, Bas A, Tudela P, Giménez M, Mòdol JM, Pérez M, et al. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de marzo de 2014;32(3):140-6.
63. Moammar MQ, Ali MI, Mahmood NA, DeBari VA, Khan MA. Cardiac Troponin I Levels and Alveolar-arterial Oxygen Gradient in Patients with Community-acquired Pneumonia. *Heart Lung Circ*. 1 de febrero de 2010;19(2):90-2.
64. Chang CL, Mills GD, Karalus NC, Jennings LC, Laing R, Murdoch DR, et al. Biomarkers of Cardiac Dysfunction and Mortality from Community-Acquired Pneumonia in Adults. *PLOS ONE*. 7 de mayo de 2013;8(5):e62612.
65. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial Treatment Failures in Patients with Community-acquired Pneumonia: Causes and Prognostic Implications. *Am J Respir Crit Care Med*. julio de 2000;162(1):154-60.
66. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 23 de enero de 1997;336(4):243-50.
67. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. abril de 2003;29(4):530-8.
68. Sibila O, Rodrigo-Troyano A, Torres A. Nonantibiotic Adjunctive Therapies for Community-Acquired Pneumonia (Corticosteroids and Beyond): Where Are We with Them? *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(6):913-22.
69. Grudzinska FS, Dosanjh DP, Parekh D, Dancer RC, Patel J, Nightingale P, et al. Statin therapy in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Med*. octubre de 2017;17(5):403-7.
70. Yende S, D'Angelo G, Mayr F, Kellum JA, Weissfeld L, Kaynar AM, et al. Elevated Hemostasis Markers after Pneumonia Increases One-Year Risk of All-Cause and Cardiovascular Deaths. *PLOS ONE*. 10 de agosto de 2011;6(8):e22847.
71. Quinton LJ, Walkey AJ, Mizgerd JP. Integrative Physiology of Pneumonia. *Physiol Rev*. 01 de 2018;98(3):1417-64.

72. Menéndez R, Montull B, Reyes S, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Pneumonia presenting with organ dysfunctions: Causative microorganisms, host factors and outcome. *J Infect.* 1 de noviembre de 2016;73(5):419-26.
73. 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.* 15 de agosto de 2015;116(4):647-51.
74. Lee YJ, Lee H, Park J soo, Kim SJ, Cho Y-J, Yoon HI, et al. Cardiac troponin I as a prognostic factor in critically ill pneumonia patients in the absence of acute coronary syndrome. *J Crit Care.* 1 de abril de 2015;30(2):390-4.
75. Alan M, Grolimund E, Kutz A, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, et al. Clinical risk scores and blood biomarkers as predictors of long-term outcome in patients with community-acquired pneumonia: a 6-year prospective follow-up study. *J Intern Med.* 2015;278(2):174-84.
76. Liu D, Xie L, Zhao H, Liu X, Cao J. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis [Internet].* 26 de mayo de 2016 [citado 4 de septiembre de 2019];16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881068/>
77. Nowak A, Breidhardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Meune C, Tanglay Y, et al. Direct Comparison of Three Natriuretic Peptides for Prediction of Short- and Long-term Mortality in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *CHEST.* 1 de abril de 2012;141(4):974-82.
78. Martinez-Dolz L, Almenar L, Moro J, Agüero J, Hervas I, Rueda J, et al. Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide in Heart Transplant Patients. *J Heart Lung Transplant.* 1 de octubre de 2007;26(10):986-91.
79. Fanola Christina L., Morrow David A., Cannon Christopher P., Jarolim Petr, Lukas Mary Ann, Bode Christoph, et al. Interleukin-6 and the Risk of Adverse Outcomes in Patients After an Acute Coronary Syndrome: Observations From the SOLID-TIMI 52 (Stabilization of Plaque Using Darapladib—Thrombolysis in Myocardial Infarction 52) Trial. *J Am Heart Assoc.* 6(10):e005637.

80. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac Troponin Elevation in Patients Without a Specific Diagnosis. *J Am Coll Cardiol.* 8 de enero de 2019;73(1):1-9.
81. Li H, Liu W, Xie J. Circulating interleukin-6 levels and cardiovascular and all-cause mortality in the elderly population: A meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* noviembre de 2017;73:257-62.
82. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 10 de enero de 2019;380(2):171-6.
83. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenemy J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J.* 1 de marzo de 2018;51(3):1701794.

9. ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

ACV	Accidente cerebrovascular
ADM	Adrenomedulina
BNP	proteína natriurética tipo B
C1	Control biomarcadores día 1
C2	Control biomarcadores día 4/5
C3	Control biomarcadores día 30
ECV	Eventos cardiovasculares
ENI	Enfermedad neumocócica invasiva
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ETV	Enfermedad Tromboembólica Venosa
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno
HTA	Hipertensión Arterial Sistémica
IC	Insuficiencia Cardíaca
IL	Interleucina
NAC	Neumonía Adquirida en la Comunidad
OR	Odds Ratio
PaO2	Presión arterial de oxígeno
PCR	Proteína C Reactiva
PCT	Procalcitonina
PSI	<i>Pneumonia Severity Index</i>
SCA	Síndrome Coronario Agudo

TEP Tromboembolismo Pulmonar

TNF Factor de Necrosis Tumoral

VD Ventrículo Derecho

10. ANEXOS

ANEXO 1: PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS DURANTE EL INGRESO

ANEXO 2: ARTICULO ORIGINAL "COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA PATIENTS AT RISK FOR EARLY AND LONG-TERM CARDIOVASCULAR EVENTS ARE IDENTIFIED BY CARDIAC BIOMARKERS". CHEST 2019.

ANEXO 3: ARTICULO ORIGINAL "EVENTOS CARDIOVASCULARES TEMPRANOS Y TARDIOS EN PACIENTES INGRESADOS POR NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD"

*TARJETA
IDENTIFICATIVA*

FILIACIÓN

Nombre: _____ Ocupación: _____

Domicilio: _____ Municipio de residencia (Localidad y Provincia): _____

Nacionalidad: _____

Fecha ingreso ___/___/___ Fecha alta ___/___/___ Días de Estancia:

(Nota: La fecha de ingreso y alta hospitalaria será la del episodio actual, excepto si vuelve a reingresar en poco tiempo donde la fecha del alta será la del último ingreso)

Edad: _____ Sexo: 0. Hombre 1. Mujer Asistencia a residencia geriátrica_ 0. No 1. Si

Fecha de nacimiento: _____

Fecha obtención Consentimiento Informado: _____

Ingreso inicial: 1. **Sala Neumo** 2. Sala Ectópica 3. **UCI** (Días: _____) 4. **UCRI** (Días: _____)

Número de Caso:

2.1 ANTECEDENTES PERSONALES

Embarazo_ 0. No 1. Sí

Obesidad_ 0. No 1. Sí

Desnutrición_ 0.No 1. Sí

Aspiración_ 0. No 1. Sí

Drogas_ 0. No

1. Sí: ADVP

2. Sí: ADVI

Alcohol_ 0. No

1. Sí : (>80g/d)

2. Ex-enolismo

Tabaco_ 0. No

1. Sí (_____ paq/año) (≥10 cig/día)

2. Ex (tiempo _____) (>6 meses)

Peso _____ Kg	IMC (Kg/m ²): _____
Talla _____ m	
Perímetro brazo _____ cm	
Pliegue cutáneo _____ mm	

Domicilio institucionalizado (residencia ancianos, albergues, cuarteles militares, priones): 0. No 1. Sí

VIH_ 0. No 1. Sí (CD4 _____)

Vacuna neumococo: -paciente adulto vacunado_ 0. No

1. Sí: Fecha _____

Tipo: 1.1 Conjugada (PCV-13)

1.2 Polisacárida (PS-23V)

2. No sabe

-niños de la familia (hijos/nietos) _ 0. No

1. Sí: Fecha _____

Tipo: 1.1 Conjugada (PCV-13)

1.2 Polisacárida (PS-23V)

2. No sabe

Vacuna gripe_ 0. No 1. Sí: Fecha _____

Deambulaci3n previa al ingreso:_ 0. No 1. Sí

Día de deambulaci3n por la sala: _____

2.2 TRATAMIENTOS PREVIOS

Tratamientos previos concomitantes:

0. Broncodilatadores: 0. No 1. Sí ; Tipo _____ Dosis: _____

1. AAS: 0. No 1. Sí

2. Corticoides orales: 0. No 1. Sí ; Tipo: _____ Dosis: _____ mg/dl
Duración del tratamiento _____ días

3. Corticoides inhalados: 0. No 1. Sí ; Tipo: _____ Dosis: _____ mg/dl
Crónico: _____ años
Por agudización: _____ días

4. Anticolinérgicos: 0. No 1. Sí ; Tipo: 1. Tiotropio
2. Bromuro de ipatropio , Dosis _____ mcg

5. Protectores gástricos: 0. No 1. Sí ; Tipo: 1. Inhibidores bomba protones (H⁺), Dosis _____ mg/día
2. Anti-H₂ _____, Dosis _____ mg/día
3. Antiácidos (Almagato), Dosis _____ mg/día

Protectores gástricos de inicio tratamiento reciente (< 3 meses): 0. No 1. Sí

6. Estatinas: 0. No 1. Sí , Tipo: _____, Dosis _____ mg/día , Duración _____ días

7. AINES: 0. No 1. Sí , Tipo: _____

Tratamiento antibiótico mes anterior: 0. No 1. Sí

Tipo antibiótico: _____ , Dosis: _____ mg (dosis total/día), número de días _____

*Anotar el principio activo de los fármacos cuando se especifica el tipo.



2.3 ANTECEDENTES PREVIOS DE INFECCIÓN

Neumonía Previa_0. No 1. Sí Ingreso previo_0. No 1. Sí

Infección respiratoria en el mes anterior_0. No 1. Sí

2.4 COMORBILIDADES

Cardiopatía crónica_0. No 1. Sí ; Tipo: _____

Neoplasia activa_0. No 1. Sí = especificar cual _____
(Neo NO = curada o sin tto. inmunosupresor en el último año)

Insuficiencia Renal_0. No 1. Sí

Hepatopatía crónica_0. No 1. Sí

Diabetes Mellitus_0. No 1. Sí; Tipo: 1.1 Insulina 1.2. Antidiabéticos orales

Enfermedad Pulmonar crónica_0. No 1. Sí Asma_0. No 1. Sí

EPOC_0. No 1. Sí , GOLD _____

Enf. Neurológica_0. No 1. Sí , Tipo _____

Anemia_0. No 1. Sí

Otras comorbilidades _____

2.5 GENÉTICA

*NAC previa con UCI_0. No 1. Sí *NAC previa con derrame_0. No 1. Sí *NAC previa con drenaje_0. No 1. Sí

*NAC previa con VM_0. No 1. Sí *NAC previa y bacteriemia_0. No 1. Sí *Sepsis previa_0. No 1. Sí

*Meningitis previa_0. No 1. Sí *Infecciones de repetición_0. No 1. Sí *Fiebre recurrente_0. No 1. Sí

*Cirugía senos paranasales_0. No 1. Sí

*Adoptado_0. No 1. Sí *Padres exitus por NAC_0. No 1. Sí

*Padres con infecciones graves_0. No 1. Sí

*Familiares con infecciones graves_0. No 1. Sí

*Hijos_0. No 1. Sí *Hijos con infecciones graves_0. No 1. Sí



3.1 GRAVEDAD INICIAL

Puntuación Fine: _____ Clasificación Fine (de 1 a 5): _____

CURB 65 (de 0 a 5): _____ CRB 65 (de 0 a 4): _____

Cumple criterios ATS/IDSA al ingreso_ 0. No 1. Sí

•Criterios mayores: (≥ 1)	Necesidad de VM	0. No	1. Sí
	Necesidad de drogas vasoactivas	0. No	1. Sí
•Criterios menores: (≥ 3)	FR ≥ 30 rpm	0. No	1. Sí
	pO2/FiO2 ≤ 250	0. No	1. Sí
	Confusión/desorientación	0. No	1. Sí
	BUN ≥ 20 mg/dl	0. No	1. Sí
	Leucocitos < 4000/mm3	0. No	1. Sí
	Tª < 36°C	0. No	1. Sí
	Plaquetas < 100000/mm3	0. No	1. Sí
	Infiltrados multilobares	0. No	1. Sí
Hipotensión arterial con necesidad de fluidoterapia agresiva	0. No	1. Sí	

DIAGNOSTICO SEPSIS/SEPSIS GRAVE/SHOCK SÉPTICO

SRIS: _0. No 1. Sí

Si cumple ≥ 2 de los siguientes:

•Tª >38.5°C o <36°C	0. No 1. Sí
•FC >90 lpm	0. No 1. Sí
•FR >20 rpm o pCO2 <32 mmHg	0. No 1. Sí
•Leucos >12*10 ³ /mm3 o <4*10 ³ /mm3	
o >10% formas inmaduras	0. No 1. Sí
•Edema o balance +: >20 ml/kg/24 h.	0. No 1. Sí
•Glucosa>110 mg/dl, no diabéticos	0. No 1. Sí
•PCR o PCT ↑ en plasma	0. No 1. Sí
•SvO2: >70% o IC >3.5 L/min/m2.	0. No 1. Sí

SEPSIS_0. No 1. Sí

SRIS debido a una infección sospechada o probada



SEPSIS GRAVE_0. No 1. Sí

Sepsis + disfunción orgánica aguda (respiratoria, cardiovascular, neurológica, hematológica, renal o hepática) expresada por ≥ 1 de los siguientes):

- | | | |
|---|--------------|--------------|
| •Débito urinario < 0.5 ml/Kg/h durante ≥ 2 h
o creatinina >2 mg/dl o aumento de la creatinina $>0,5$ mg/dl
con respecto a la basal | 0. No | 1. Sí |
| •Lactato >2 mmol/L o >18 mg/dl | 0. No | 1. Sí |
| •Alteración brusca del nivel de conciencia | 0. No | 1. Sí |
| •Plaquetas < 100000 /mm ³ | 0. No | 1. Sí |
| •INR >1.5 o TTPA >60 segundos | 0. No | 1. Sí |
| •pO ₂ /FiO ₂ <300 | 0. No | 1. Sí |
| •Bilirrubina >2 mg/dl | 0. No | 1. Sí |
| •Hipotensión (PAS <90 mmHg o PAM <65 mmHg o caída
de la PAS >40 mmHg con respecto a la basal) | 0. No | 1. Sí |

ALI_0. No 1. Sí

pO₂/FiO₂ ≤ 300 más infiltrados pulmonares bilaterales en la Rx de tórax y PCP ≤ 18 mmHg

SDRA_0. No 1. Sí

pO₂/FiO₂ ≤ 200 más infiltrados pulmonares bilaterales en la Rx de tórax y PCP ≤ 18 mmHg

SHOCK SÉPTICO_0. No 1. Sí , Duración del Shock _____ días.

PAS <90 mmHg o PAM <65 mmHg o caída de la PAS >40 mmHg que no pueda ser explicada por otras causas diferentes a la sepsis y que no se recupera a pesar de la resucitación adecuada con volumen, con necesidad de soporte vasoactivo

3.2 DATOS CLÍNICOS

*Días de clínica previos: _____ *Inicio brusco_0. No 1. Sí *Clínica vías respiratorias altas_0. No 1. Sí

*Congestión nasal_ 0. No 1. Sí *Congestión ocular_ 0. No 1. Sí *Fiebre_ 0. No 1. Sí

*Escalofríos _0. No 1. Sí *Cefalea_ 0. No 1. Sí *Tos _0. No 1. Sí

*Expectoración _0. No 1. Sí ; Tipo _____ *Dolor pleurítico _ 0. No 1. Sí

*Disnea _ 0. No 1. Sí *Alteración nivel conciencia _0. No 1. Sí

*Manif. Digestivas _0. No 1. Sí *Diarrea_0. No 1. Sí *Náuseas/vómitos _0. No 1. Sí

*Herpes labial_0. No 1. Sí

3.3 EXPLORACIÓN FÍSICA

Frecuencia respiratoria: _____ rpm Tensión arterial (máx/mín): _____/ _____ mmHg

Frecuencia cardíaca: _____ ppm Temperatura: _____ °C

Auscultación pulmonar: -Crepitantes_0. No 1. Sí

-Soplo Tubárico _ 0. No 1. Sí

-Sibilancias_0. No 1. Sí

3.4 ANALÍTICA

	Urgencias (Día 1)	1º control (Día 5)	2º control	3º control	4º control
Creatinina(mg/dl)					
PCR (mg/dl)					
Procalcitonina (ng/ml)					
Pro-adrenomedulina(mmol/L)					
Glucosa(mg/dl)					
BUN (mg/dl)					
Na ⁺ (mEq/l)					
K ⁺ (mEq/l)					
CPK (U/L)					
LDH (U/L)					
Bilirrubina (mg/dl)					
GOT/GPT(U/L)					
Proteinas totals (g/dL)					
Albumina (g/dL)					
Leucocitos (x10 ³)					
Neutrófilos (%)					
Linfocitos (%)					
Hto (%)					
Plaquetas (x10 ³)					
Fibrinógeno (mg/dL)					
TTPA (seg)					
INR					

3.5 GASOMETRÍA ARTERIAL

pH _____ pCO₂ _____ (mmHg), PO₂ _____ (mmHg), HCO₃ _____ (mmol/L), EB _____ SatO₂(%) _____ FiO₂ _____

pO₂/FiO₂ _____ Insuficiencia respiratoria_0. No 1. Sí Medición SatO₂_0. No 1. Sí

3.6 RADIOLOGÍA

*Condensación_ 1. Alveolar 2. Intersticial 3. Mixta

*Lóbulos afectados: LSD - LM - LID - LSI - LII

*Afectación multilobar _0. No 1. Sí (nº lóbulos _____)

*NAC bilateral _0. No 1. Sí

*Cavitación _0. No 1. Sí

*Atelectasia _0. No 1. Sí

*Neumotórax_0. No 1. Sí

*Derrame pleural _0. No 1. Sí ;Tipo derrame: 1. Exudado 2. Trasudado 3. Empiema 4. Mínimo no puncionado

TRATAMIENTO HOSPITALARIO

*Horas del paciente en urgencias: _____ Horas hasta recibir primera dosis de **Antibiótico**: _____

Tratamiento antibiótico	Días	Dosis diaria (mg)	Motivo cambio o Efectos secundarios

*Adherencia Normativas SEPAR: 0. No 1. Sí *Tratamiento adecuado (según germen y antibiograma)_ 0. No 1. Sí

TRATAMIENTO CON CORTICOIDES SISTÉMICOS: 0. No 1. Sí

Hora hasta recibir la primera dosis de corticoides: _____

Tipo corticoides	Dosis diaria (mg)	Duración (nº días)

TRATAMIENTO CON CORTICOIDES INHALADOS: 0. No 1. Sí

Hora hasta recibir la primera dosis de corticoides: _____

Tipo corticoides	Dosis diaria	Duración (nº días)

Profilaxis enfermedad tromboembólica:_0. No 1. Sí

Oxigenoterapia:_0. No 1. Sí ; FiO2: _____

VMNI:_0. No 1. Sí

4.1 ESTABILIDAD CLINICA (SEPAR 2010)

Días hasta la estabilidad Clínica: _____

Día estabilidad temperatura (Tª < 37,2°C): _____

Día estabilidad de la insuficiencia respiratoria: _____

Día estabilidad tensión arterial (TAS > 90 mmHg): _____

Día estabilidad frecuencia cardiaca (FC < 100 lpm): _____

Día estabilidad frecuencia respiratoria (FR < 24 rpm): _____



4.2 EVOLUCIÓN HOSPITALARIA

FRACASO TERAPÉUTICO (Normativa SEPAR 2010)_ 0. No 1. Sí (Rellenar formulario de fracaso)

COMPLICACIONES_ 0. No 1. Sí

Complicaciones pulmonares_0. No 1. Sí

Tipo complicación Pulmonar:

- Empiema_0. No 1. Sí
- Cavitación_0. No 1. Sí
- Distress respiratorio_0. No 1. Sí
- Derrame paraneumónico_0. No 1. Sí
- Neumotórax_0. No 1. Sí
- Drenaje quirúrgico pleural_0. No 1. Sí

Complicaciones extra-pulmonares_0. No 1. Sí

Tipo complicación extra-pulmonar:

- Arritmia cardiaca_0. No 1. Sí
- Shock séptico_0. No 1. Sí
- Insuficiencia renal aguda_0. No 1. Sí
- Meningitis_0. No 1. Sí
- Endocarditis_0. No 1. Sí
- SIADH_0. No 1. Sí
- Diarrea Clostridium +_0. No 1. Sí
- Diarrea Clostridium -_0. No 1. Sí

OTRAS COMPLICACIONES: _____

MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA

Exitus Intrahospitalario_0. No 1. Sí

Necropsia_0. No 1. Sí

Exitus antes de los 3 días:_0. No 1. Sí

Causa de muerte por neumonía:_0. No 1. Sí

Otra causa de la muerte:_0. No 1. Sí , Especificar causa: _____



5 EVOLUCIÓN 30 DÍAS

Mortalidad a los 30 días: _0. No 1. Sí

Día de la muerte:

Causa de la muerte: _____

Reingreso a los 30 días: _0. No 1. Sí

Resolución radiológica a los 30 días _0. No 1. Sí Resolución: Total / Parcial

Resolución síntomas a los 30 días _0. No 1. Sí

Días hasta la reincorporación a las actividades: _____

Evolución a los 90 días

Mortalidad a los 90 días: _0. No 1. Sí

COMPLICACIONES surgidas tras el alta hospitalaria hasta el año de seguimiento que previamente el paciente no presentaba al ingreso por NAC.
(especificar la fecha aproximada de diagnóstico de la complicación o inicio de tratamiento si precisó):

-HTA _0. No 1. Sí , fecha: _____

-ACV (AIT/Ictus) _0. No 1. Sí , fecha: _____

-Arritmia aparición de novo: _0. No 1. Sí , fecha: _____

-Cardiopatía isquémica (angor/angina) _0. No 1. Sí , fecha: _____

-Insuficiencia cardiaca (nunca antes presente) _0. No 1. Sí , fecha: _____

-Claudicación intermitente: _0. No 1. Sí , fecha: _____

-Insuficiencia renal aparición de novo: _0. No 1. Sí , fecha: _____

-Problemas tromboembólicos: _0. No 1. Sí , fecha: _____

-Diabetes..... _0. No 1. Sí , fecha: _____



12 MICROBIOLOGÍA

No invasivas	Gram esputo		Frotis faríngeo virus	Hemocultivos seriados	Antígenos Urinarios					
	Cultivo bacteriano esputo				Neumococo		Legionella			
-Realizado	0. No	1. Sí	0. No	1. Sí	0. No	1. Sí	0.	No	1. Sí	
-Fecha										
-Resultado (especificar)										
Invasivas	BAL		BAS	Líquido pleural	Punción transtorácica		Catéter telescopado			
-Realizado	0. No	1. Sí	0. No	1. Sí	0. No	1. Sí	0. No	1. Sí	0. No	1. Sí
-Fecha										
-Resultado (especificar)										
SEROLOGÍA			1er Control (fecha: _____)			2º Control (Fecha:_____)				
	C.Burnetti (Ac-antifase 1y 2)									
	C.Psittaci (IgG)									
	C. Pneumoniae (IgG)									
	L.Pneumophila (IgG)									
	Mycoplasma (IgG/IgM)									
	Virus (especificar)									

12.2 ANTIBIOGRAMA

Muestra					
Fecha:					
Microorganismo:					
Resistencias a ATB:					
Penicilina					
Ampicilina					
Amox/Clavulánico					
Cefuroxima					
Cefotaxima					
Ceftazidima					
Eritromicina					
Vancomicina					
Ciprofloxacino					
Amikacina					
Imipenem					
Otros:					



6.3 ETIOLOGÍA NEUMONÍA

Diagnostico etiológico: 0. No 1. Sí

Diagnóstico probable NAC: 0. No 1. Sí

Etiología probable: _____

Diagnóstico definitivo NAC: 0. No 1. Sí

Etiología definitiva: _____

Etiología mixta: 0. No 1. Sí

Etiología mixta: _____

Etiología viral: 0. No 1. Sí

Etiología viral: _____

Etiología atípica: 0. No 1. Sí

Etiología atípica: _____

6.4 ETIOLOGÍA NEUMOCOCO

Diagnóstico Neumococo_0. No 1. Sí

Aislamiento Neumococo (Tipo de muestra): _____

Enfermedad Invasiva Neumocócica_0. No 1. Sí

Muestra donde se aísla Neumococo:

- 1. Hemocultivo_0. No 1. Sí
- 2. Líquido pleural_0. No 1. Sí
- 3. LCR_0. No 1. Sí
- 4. Otra muestra: _____

Serotipado Neumococo:

Técnica: PCR fluorescente_0. No 1. Sí
Análisis de fragmentos_0. No 1. Sí



7 FRACASO DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO

FECHA DEL FRACASO: _____

Tipo de fracaso _0. Neumonía no responde
1. Neumonía progresiva

Causa de NAC no responde

1. Fiebre
2. Persistencia de síntomas
3. Persistencia de leucocitosis
4. Persistencia PCR elevada
5. Empeoramiento
6. Todas

Causa de neumonía progresiva

0. VM (ventilación mecánica)
1. Shock
2. VM+Shock

Causa de fracaso

1. Infección primaria
2. Infección definitiva persistente
3. Infección probable persistente
4. Infección nosocomial
5. Etiología no infecciosa
6. No diagnóstica

Tipo de causa infecciosa: _____

Tipo de causa no infecciosa: _____

CONDUCTA ANTE EL FRACASO _0. No ingreso en UCI
1. Ingreso en UCI

REEVALUACIÓN A LAS 72 O POSTERIORMENTE (HORAS) (NO RESPONDEDORES)

Fracaso 1. Precoz Tiempo hasta el fracaso: _____ (horas)
2. Tardío
3. <24 horas

Frecuencia respiratoria: _____ rpm
Frecuencia cardiaca: _____ ppm
Temperatura: _____ °C
Tensión arterial (Máx/mín): ____/____
Confusión _0. No 1. Sí

Leucocitos(x10³): _____
PCR(mg/dl): _____
PO₂/FiO₂: _____

Tipo de infiltrado : 1. Sin cambios
 2. Empeoramiento
 3. Bilateral
 4. Derrame Pleural

Progresión radiológica _0. No 1. Sí

OBSERVACIONES:



8.1 FRACASO DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA NAC E INGRESO EN UCI

FECHA INGRESO EN LA UCI: _____

FECHA DE ALTA DE LA UCI: _____

TOTAL DÍAS EN UCI:

Ingreso en la UCI en las primeras 24 horas tras la admisión en el hospital_0. No 1. Sí

Ingreso en la UCI despues de las primeras 24 horas tras la admisión en el hospital_0. No 1. Sí Día: _____

APACHE II admisión:

SOFA:

CRITERIOS DE LA ATS/IDSA DE INGRESO EN LA UCI_0. No 1. Sí

•Criterios mayores: (≥ 1)	Necesidad de VM	0. No	1. Sí
	Necesidad de drogas vasoactivas	0. No	1. Sí
•Criterios menores: (≥ 3)	FR ≥ 30 rpm	0. No	1. Sí
	pO2/FiO2 ≤ 250	0. No	1. Sí
	Confusión/desorientación	0. No	1. Sí
	BUN ≥ 20 mg/dl	0. No	1. Sí
	Leucocitos < 4000/mm3	0. No	1. Sí
	Tª < 36°C	0. No	1. Sí
	Plaquetas < 100.000/mm3	0. No	1. Sí
	Infiltrados multilobares	0. No	1. Sí
	Hipotensión arterial con necesidad de fluidoterapia agresiva	0. No	1. Sí

DATOS DE GRAVEDAD AL INGRESO EN UCI

SIRS 0. No 1. Sí
 Sepsis 0. No 1. Sí
 Sepsis origen respiratorio 0. No 1. Sí
 Sepsis grave 0. No 1. Sí
 Shock séptico 0. No 1. Sí
 (duración shock séptico: _____ días)
 ALI 0. No 1. Sí
 SDRA 0. No 1. Sí

Drogas vasoactivas_0. No 1. Sí
 Tipo de droga (especificar) : _____
 Duración: _____ días
 Shock séptico refractario_0. No 1. Sí
 Shock de otra etiología_0. No 1. Sí
 Causa: _____

Tratamiento con corticoides_0. No 1. Sí por el shock séptico
 Dosis total diaria _____ mg
 Duración _____ días

Fallo Renal_0. No 1. Sí
 Neurológico_0. No 1. Sí
 Respiratorio_0. No 1. Sí
 Cardiovascular_0. No 1. Sí
 Hematológico_0. No 1. Sí

FALLO ORGÁNICO AL INGRESO UCI_0. No 1. Sí



8.2 EVOLUCIÓN DURANTE SU ESTANCIA EN LA UCI

INFECCIONES:

Fecha	Localización	Germen	Sensibilidad al ATB en uso

¿El germen aislado es sensible al antibiótico en uso? 0. No 1. Sí

Modificación de los antibióticos después del resultado de cultivo? 0. No 1. Sí

Neumonía nosocomial: 0. No 1. Sí Fecha: _____ Etiología: _____

FRACASO DE OTROS ÓRGANOS:

SIRS	0. No	1. Sí
Sepsis	0. No	1. Sí
Sepsis origen respiratorio	0. No	1. Sí
Sepsis grave	0. No	1. Sí
Shock séptico	0. No	1. Sí

Drogas vasoactivas_0. No 1. Sí
Tipo de droga (especificar) _____
Duración _____ días
Shock Séptico refractario_0. No 1. Sí

Tratamiento con corticoides por el shock séptico_0. No 1. Sí
Dosis diaria total _____ mg
Duración _____ días

Shock de otra etiología_0. No 1. Sí
Causa: _____

FALLO ORGÁNICO_0. No 1. Sí
Renal_0. No 1. Sí
Cardiovascular_0. No 1. Sí
Neurológico_0. No 1. Sí
Hematológico_0. No 1. Sí
Respiratorio_0. No 1. Sí

VENTILACIÓN NO INVASIVA 0. No 1. Sí
Fecha inicio: _____ Fecha retirada: _____ Tipo _____
Fracaso de la VMNI_ 0. No 1. Sí
VENTILACIÓN INVASIVA
Fecha inicio: _____ Fecha de extubación: _____

Desarrollo de ALI 0. No 1. Sí
Desarrollo de SDRA 0. No 1. Sí

EXITUS_0. No 1. Sí
CAUSA: _____



ANEXO 1

ESCALAS DE GRAVEDAD: FINE

Clase de riesgo Fine I - Paciente ≤50 años y que no tiene:		
Historia de:		Signos clínicos:
<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia • Hepatopatía • Fallo cardiaco congestivo • Alteración cerebrovascular • Alteración renal 		<ul style="list-style-type: none"> • Alteración del estado mental • Frecuencia respiratoria ≥30 por minuto • Tensión arterial sistólica <90 mm Hg • Temperatura <35°C o ≥40°C • Frecuencia cardiaca ≥125 por minuto
Clase de riesgo II, III, IV and V: Calcular puntuación según la siguiente información:		
Factor	Puntuación	
Edad	Edad en años (hombre) o Edad en años -10 (mujer)	
Asilo	+10	
Comorbilidad		
Neoplasia	+30	
Hepatopatía	+20	
Fallo cardiaco congestivo	+10	
Alteración cerebrovascular	+10	
Alteración renal	+10	
Signos del examen físico		
Alteración del estado mental	+20	
Frecuencia respiratoria ≥30 por minuto	+20	
Tension arterial sistólica <90 mm Hg	+20	
Temperatura <35°C o ≥40°C	+15	
Frecuencia cardiaca ≥125 por minuto	+10	
Resultados analíticos		
pH <7.35	+30	
BUN ≥30 mg/dl	+20	
Sodio <130 mg/dl	+20	
Glucosa ≥250 mg/dl	+10	
Hematocrito <30%	+10	
pO2 <60 mmHg o Sat. O2 ≤90%	+10	
Derrame pleural	+10	
PUNTUACION CLASE DE RIESGO DE FINE:		
Class I (<50 años, sin comorbilidad y sin alteraciones en la exploración física)	Score < 50	
Class II	Score 1-70	
Class III	score 71-90	
Class IV	score 91-130	
Class V	score >130	

CURB-65

Confusión	1 punto
BUN > 20 mg/dl	1 punto
FR ≥ 30 rpm	1 punto
PAS < 90 mmHg o PAD ≤ 60 mmHg	1 punto
Edad ≥ 65 años	1 punto

TOTAL CURB 65:



ANEXO 2

ÍNDICE DE CHARLSON MODIFICADO (Con la edad, ver siguiente hoja)

IMA	1 punto
Insuficiencia cardiaca	1 punto
Enfermedad arterial periférica	1 punto
Enfermedad vascular cerebral	1 punto
Demencia	1 punto
Hemiplejia	2 puntos
Enfermedad respiratoria crónica	1 punto
Conectivopatía	1 punto
Úlcera gastroduodenal	1 punto
Hepatopatía crónica leve	1 punto
Hepatopatía crónica moderada/severa	3 puntos
Diabetes sin lesión de órganos diana	1 punto
Diabetes con lesión de órganos diana	2 puntos
Insuficiencia renal crónica	2 puntos

TOTAL CHARLSON:

ESTADO FUNCIONAL PREVIO

Pasear	1	2	3	4
Levantarse de la cama	1	2	3	
Alimentarse	1	2	3	
Bañarse	1	2	3	
Vestirse	1	2	3	
Acicalarse	1	2	3	
Ir al baño (sus necesidades)	1	2	3	
Control de esfínteres	1	2	3	
Capacidad para hacer llamadas tlf.	1	2	3	4
Prepararse la comida	1	2	3	4
Labores domésticas	1	2	3	4
Ir de compras	1	2	3	4
Autoadministración de medicamentos	1	2	3	
Manejo de las cuentas (finanzas)	1	2	3	4
Capacidad para utilizar transporte público	1	2	3	4

TOTAL EFP:

- 1- Realiza la actividad sin ayuda
- 2- Con poca ayuda
- 3- Con bastante ayuda
- 4- No realiza la actividad

La escala va del 15 al 52.
Una puntuación de 15 implica autonomía total.



ESCALA CHARLSON HABITUAL SIN MODIFICAR (ESTUDIO CAPA):

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Haga clic para mostrar una [tabla con los que aplican](#)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hipercemolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versión:

Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie GR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373-83.

Comentarios:

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta ≥ 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años): índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice ≥ 5 : (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, J Chron Dis 1987; 40: 373-83). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos. Tiene la limitación de que la mortalidad del sida en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice.



APACHE	Rango anormal alto				Normal	Rango anormal bajo			
	+4	+3	+2	+1		0	+1	+2	+3
A. Variables fisiológicas									
Tª rectal (°C)	≥41 ^º	39-40,9	---	38,5-38,9	36-38,4	34-34,5	32-33,9	30-31,9 ^º	≤29,9 ^º
PAM (mmHg)	≥160	130-159	110-129	---	70-109	---	50-69	---	≤49
FC (lpm)	≥180	140-179	110-139	---	70-109	---	55-69	40-54	≤39
FR (rpm)	≥50	33-49	---	25-34	12-24	10-11	6-9	---	≤5
FiO ₂ ≥0,5 D(A-a)	≥500	350-499	200-349	---	<200	---	---	---	---
FiO ₂ <0,5 PaO ₂	---	---	---	---	PO ₂ >70	PO ₂ 61-70	---	PO ₂ 55-60	PO ₂ <55
pH arterial	≥7,7	7,6-7,69	---	7,5-7,59	7,33-7,49	---	7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149	---	120-129	111-119	≤110
K (mmol/l)	≥7	6-6,9	---	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	---	<2,5
Creatinina (mg/dl) (ptos dobles IRA)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9	---	0,6-1,4	---	<0,6	---	---
Htco (%)	≥60	---	50-50,9	46-49,9	30-45,9	---	20-20,9	---	<20
Leucocitos*10 ³	≥40	---	20-39,9	15-19,9	3-14,9	---	1-2,9	---	<1
Puntuación GLASGOW COMA SCORE = 15 – Puntuación GCS real									

B. Puntos de Edad

Edad (años)	Puntos
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

C. Puntos de salud crónica*

Si el paciente tiene antecedentes de insuficiencia grave de sistemas orgánicos o está inmunocomprometido, asignar puntos del siguiente modo:

1. Pacientes no quirúrgicos o postoperatorios de urgencias: **5 puntos**
2. Pacientes postoperatorios electivos: **2 puntos**

***Definiciones de enfermedad Crónica:**

Hígado: Cirrosis por biopsia-hipertensión portal-HDA y previa, por hipertensión portal, o episodios previos de insuficiencia hepática/encefalopatía/coma.

Cardiovascular: NYHA IV.

Respiratoria: Enfermedad restrictiva, obstructiva crónica, vasculopatía con grave limitación del ejercicio, o hipoxia e hipercapnia crónica, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar grave (> 40 mmHg), o dependencia de un ventilador.

Renal: Diálisis crónica.

Inmunocomprometido: Tratamiento inmunosupresor, QT/RT, corticoides prolongado o dosis elevadas. Enfermedad como: leucemia, linfoma, SIDA.

Puntuación APACHE II (Suma de A + B + C)

A: _____ B: _____ C: _____ Total APACHE II: _____



Community-acquired Pneumonia Patients at Risk for Early and Long-term Cardiovascular Events Are Identified by Cardiac Biomarkers

Rosario Menéndez, MD; Raúl Méndez, MD; Irene Aldás, MD; Soledad Reyes, MD; Paula Gonzalez-Jimenez, MD; Pedro Pablo España, MD; Jordi Almirall, MD; Ricardo Alonso, MD; Marta Suescun, PhD; Luis Martinez-Dolz, MD; and Antoni Torres, MD

BACKGROUND: Community-acquired pneumonia (CAP) increases the risk of cardiovascular complications during and following the episode. The goal of this study was to determine the usefulness of cardiovascular and inflammatory biomarkers for assessing the risk of early (within 30 days) or long-term (1-year follow-up) cardiovascular events.

METHODS: A total of 730 hospitalized patients with CAP were prospectively followed up during 1 year. Cardiovascular (proadrenomedullin [proADM], pro-B-type natriuretic peptide (proBNP), proendothelin-1, and troponin T) and inflammatory (interleukin 6 [IL-6], C-reactive protein, and procalcitonin) biomarkers were measured on day 1, at day 4/5, and at day 30.

RESULTS: Ninety-two patients developed an early event, and 67 developed a long-term event. Significantly higher initial levels of proADM, proendothelin-1, troponin, proBNP, and IL-6 were recorded in patients who developed cardiovascular events. Despite a decrease at day 4/5, levels remained steady until day 30 in those who developed late events. Biomarkers (days 1 and 30) independently predicted cardiovascular events adjusted for age, previous cardiac disease, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mm Hg, and sepsis: ORs (95% CIs), proendothelin-1, 2.25 (1.34-3.79); proADM, 2.53 (1.53-4.20); proBNP, 2.67 (1.59-4.49); and troponin T, 2.70 (1.62-4.49) for early events. For late events, the ORs (95% CIs) were: proendothelin-1, 3.13 (1.41-7.80); proADM, 2.29 (1.01-5.19); and proBNP, 2.34 (1.01-5.56). Addition of IL-6 levels at day 30 to proendothelin-1 or proADM increased the ORs to 3.53 and 2.80, respectively.

CONCLUSIONS: Cardiac biomarkers are useful for identifying patients with CAP at high risk for early and long-term cardiovascular events. They may aid personalized treatment optimization and for designing future interventional studies to reduce cardiovascular risk.

CHEST 2019; ■(■):■-■

KEY WORDS: biomarkers; cardiovascular events; pneumonia

ABBREVIATIONS: AMI = acute myocardial infarction; AUROC = area under the receiver-operating curve; CAP = community-acquired pneumonia; CRP = C-reactive protein; PCT = procalcitonin; proADM = proadrenomedullin; proBNP = pro-B-type natriuretic peptide
AFFILIATIONS: From the Pneumology Department (Drs Menéndez, Méndez, Aldás, Reyes, and Gonzalez-Jimenez) and Heart Failure and Transplantation Unit, Cardiology Department (Dr Martinez-Dolz), Hospital Universitario y Politécnico La Fe/Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain; Pneumology Department (Dr España), Hospital de Galdakao-Usansolo,

Galdakao, Spain; Intensive Care Unit (Dr Almirall), Hospital de Mataró, Barcelona, Spain; Laboratory Department (Drs Alonso and Suescun), Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain; Pneumology Department (Dr Torres), Hospital Clínic/ Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain; Center for Biomedical Research Network in Respiratory Diseases (CIBERES, CB06/06/0028) (Drs Menéndez, Almirall, and Torres), Madrid, Spain; University of Valencia (Drs Menéndez and Aldás), Valencia, Spain; and Center for Biomedical Research Network in

Community-acquired pneumonia (CAP), with an incidence of three to five cases per 1,000 adults per year, is one of the most prevalent infectious diseases and causes high morbidity and mortality.¹ A striking fact is that, during the 10 years following the acute episode, patients who survive CAP continue to present a higher risk of cardiovascular complications and mortality than patients with similar age and comorbidities.²⁻⁴

Serious cardiovascular complications (during and following pneumonia) include acute myocardial infarction (AMI),^{5,6} cardiogenic edema, acute or worsening arrhythmia, and stroke; these complications have been reported more frequently in patients with previous chronic cardiovascular diseases and/or more severe CAP episodes.⁷⁻⁹ However, they may also appear in patients without known previous cardiovascular disease,¹⁰ and it has been stated that pneumonia itself should be considered a cardiovascular risk factor.¹⁰⁻¹³ Several mechanisms have been proposed to be involved¹⁴ such as destabilization of the vascular endothelium, imbalance between proinflammatory and antiinflammatory factors, and acceleration of the progression of atherosclerosis, among others.¹¹⁻¹⁵ One important aspect is that the severity and duration of cardiovascular stress in CAP is not well known. Direct injury to myocardial tissue caused by *Streptococcus*

pneumoniae has been shown in animal models,¹⁶ leaving residual fibrosis following initial myocyte necrosis.¹⁷

We hypothesized that cardiac and inflammatory biomarkers, as an expression of cardiovascular stress and inflammation, measured during and following the acute phase would help to identify patients with CAP at high risk for early and long-term cardiovascular events. The selected inflammatory and cardiac biomarkers are those widely validated^{18,19} and most frequently available in hospitals; proendothelin-1 was added as a newer promising marker in sepsis and endothelial damage.²⁰ We considered that both the initial severity and the possible residual cardiovascular damage and inflammation at 30 days may influence the development of cardiovascular events, and there is a lack of studies monitoring biomarkers beyond hospitalization.

The goal of the current study was to determine the usefulness of several cardiac (proadrenomedullin [proADM], pro-B-type natriuretic peptide [proBNP], proendothelin-1, and troponin T) and inflammatory (interleukin 6 [IL-6], C-reactive protein [CRP], and procalcitonin [PCT]) biomarkers at day 1, day 4/5, and day 30 to predict early (within the first 30 days) and long-term (> 30 days to 1 year) cardiovascular events in hospitalized patients with CAP.

Patients and Methods

Prospective Cohort Multicenter Study

A prospective multicenter study was performed of patients with CAP hospitalized at three hospitals affiliated with the Spanish National Health Service. The inclusion criterion was a diagnosis of pneumonia based on a new radiological infiltrate with at least two compatible clinical symptoms. Exclusion criteria were admission in the previous 15 days, residence in a nursing home, immunosuppressive treatments, and HIV-positive status. The study complied with the Declaration of Helsinki, it was approved by the ethics committee at

each hospital, and patients signed an informed consent (Code 2013/0204). Patients were followed up for 1 year. The follow-up was conducted at day 30 in the outpatient clinics and through revision of both hospital and primary care electronic health records and a telephone interview at 1 year.

The data collected data included age, sex, smoking habit, vaccination status, comorbidities, analytical results at admission, and previous treatments. Comorbidities were defined as published in previous studies²¹: cardiac (coronary artery disease, congestive heart failure, arrhythmia, or valvular heart disease); pulmonary (treatment for asthma, COPD, or interstitial lung disorders); renal (preexisting kidney disease with documented anomalous serum creatinine levels outside the pneumonia episode); hepatic (preexisting viral or toxic liver disease); neurologic (presence of symptomatic acute or chronic vascular or nonvascular encephalopathy, with or without dementia); and diabetes mellitus (diagnosis of glucose intolerance and treatment with oral antidiabetic drugs or insulin). Pneumonia severity index,²² sepsis status, and respiratory failure were also recorded.

Cardiac Biomarker Determinations

Blood samples were taken the morning following admission, day 1, at day 4/5, and at day 30. The serum and plasma samples were frozen at -80°C until analysis. CRP was measured by using a microparticle-enhanced turbidimetric assay (CRP Gen.3, Cobas 8000, c701; Roche Diagnostics). PCT (Elecsys BRAHMS PCT test), IL-6 (Elecsys IL-6 test), NT-proBNP (Elecsys proBNP II STAT test), and troponin T (Elecsys troponin T high-sensitivity STAT test) were determined by electrochemiluminescence immunoassay with Cobas 8000, e602

Cardiovascular Diseases (CIBERCV, CB16/11/00261) (Dr Martínez-Dolz), Madrid, Spain.

FUNDING/SUPPORT: This work was supported by the following: Instituto de Salud Carlos III through the Project PI13/00583 (co-funded by European Regional Development Fund/European Social Fund, "Investing in your future") [PI13/00583]; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) [166/2013 and 501/2017]; and the Center for Biomedical Research Network in Respiratory Diseases (CIBERES) [CB06/06/0028].

CORRESPONDENCE TO: Rosario Menéndez, MD, Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Avda. de Fernando Abril Martorell 106, 46026 Valencia, Spain; e-mail: rosmenend@gmail.com

Copyright © 2019 American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.040>

(Roche Diagnostics). ProADM and proendothelin-1 were determined by using immunofluorescent assays according to manufacturer's instructions (Thermo Scientific BRAHMS through TRACE technology in KRYPTOR systems). With the exception of proendothelin-1, all analytes were characterized by good *ex vivo* stability for days at room temperature (endothelin-1, 4 h). In case of levels below the limit of detection, the data included were the inferior limit as follows: proendothelin-1, 2.94 pmol/L; proADM, 0.05 nmol/L; PCT, 0.02 ng/mL; troponin T, 3 ng/L; proBNP, 5 pg/mL; IL-6, 1.5 pg/mL; and CRP, 0.3 mg/L.

Definitions of Cardiovascular Events and Outcome

The definition of cardiovascular events was pre-established in the design protocol, and they were registered systematically. A cardiologist was involved during the whole process. The occurrence of cardiovascular events was considered if any of the following appeared within the first 30 days (early cardiovascular events) or between day 31 and 1 year of follow-up (late events): acute coronary syndrome (AMI or unstable angina), new or worsening heart failure, *de novo* or recurrent arrhythmia requiring hospital admission or ED care, and cerebrovascular accident (stroke or transient ischemic attack). Criteria for AMI were the detection of a rise and/or fall in troponin T with at least one value above the 99th percentile of the upper reference limit, together with evidence of myocardial ischemia with at least one of the following: (1) symptoms of ischemia; (2) development of abnormal Q waves in the ECG; (3) new, or presumed new, significant ST-segment T-wave changes or new left bundle-branch block; and (4) imaging evidence of a new loss of viable myocardium or a new regional wall motion abnormality. New or worsening heart failure was considered by the simultaneous presence of clinical signs of new or worsening pulmonary edema or acute congestive heart failure (eg, rales, increased jugular venous pressure, S3 gallop, peripheral edema) detected by the managing physician on physical examination and documented in the medical record, and a chest radiograph read by the local radiologist as showing pulmonary edema, cardiomegaly, vascular congestion, or congestive heart failure. *De novo* arrhythmia

or worsened chronic arrhythmia was registered. Worsened arrhythmia was considered if there was any hemodynamic repercussion, including heart failure, severe hypotension usually requiring cardiologic assessment, or a change in usual treatment.

Mortality was recorded at three periods: in-hospital, at 30 days, and at 1 year. Mortality for any reason was also recorded.

Statistical Analysis

The analysis was conducted by using IBM SPSS 20.0 software (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation). Cardiac and inflammatory biomarkers are presented as medians and interquartile ranges. They were compared by using the Mann-Whitney *U* test; *P* values < .05 were considered significant. Nonparametric Spearman correlation between cardiac and inflammatory biomarkers was studied to assess collinearity. The areas under the receiver-operating curves (AUROCs) to determine the accuracy of biomarkers for early and late cardiovascular events were calculated by using SPSS. The thresholds for cardiac biomarkers (the highest sensitivity and specificity) were estimated from AUROCs. Using these thresholds, biomarkers were dichotomized for inclusion in the multivariate analyses.

Several logistic regression analyses were performed to predict early and late cardiovascular events (dependent variables). We included as independent variables clinically relevant factors such as age > 65 years, cardiac disease, cerebrovascular disease, respiratory failure ($P_{aO_2}/F_{iO_2} < 250$ mm Hg), and sepsis along with biomarkers. The dichotomized cardiac and inflammatory biomarkers were evaluated separately one by one in different models to calculate their adjusted ORs. To evaluate the potential improvement of prediction with a combination of biomarkers, several additional logistic regression analyses adjusting for the same clinical relevant variables were performed. Due to the high collinearity between cardiac biomarkers, we explored the combination of each cardiac biomarker along with one inflammatory biomarker (IL-6, because it was found to be significant in univariate analysis).

Results

Patients' Characteristics and Cardiovascular Events

We recruited 920 patients and ultimately included 730 patients, with a median age of 70 years (interquartile range, 55-80 years). Ninety-five patients presented with an early event and 67 with late cardiovascular events (Table 1); 20 patients had both early and late events. Patients with early cardiovascular events were older and presented more previous cardiac diseases, more sepsis, and more previous treatment with statins (Table 2).

Mortality in the whole cohort was as follows: 4.7% (*n* = 34) in-hospital, 5.3% (*n* = 39) at 30 days, and 9.9% (*n* = 72) at 1-year follow-up. One-year mortality was significantly higher in patients with early cardiovascular events (22.8% vs 8%; *P* < .0001).

Cardiac Biomarkers and Early Cardiovascular Events

Patients who developed early cardiovascular events exhibited initial higher proendothelin-1, troponin T,

proADM, and proBNP levels (Table 3). A significant strong correlation was found between the different cardiac biomarkers at day 1 (e-Table 1). At day 4/5, levels of cardiac biomarkers had fallen with respect to initial levels, although they remained significantly higher in patients with cardiovascular events. Patients with higher initial severity and sepsis also experienced more early events.

In the subset of patients with no previous chronic cardiac disease, biomarkers also showed initial higher levels in patients who developed early cardiovascular events (e-Table 2).

The AUROCs of biomarkers at day 1 for estimating early events ranged from 0.71 (proendothelin-1) to 0.75 (proBNP) (e-Fig 1A). The cutoff points selected were: CRP > 157.8 mg/L, PCT > 0.72 ng/mL, IL-6 > 33.7 pg/mL, proADM > 1.2 nmol/L, proendothelin-1 > 104 pmol/L, troponin T > 21.9 ng/mL, and proBNP > 1,619 pg/mL. In the subset of patients with no previous cardiac disease, the AUROCs were similar, ranging from 0.73 (proADM) to 0.78 (proBNP).

TABLE 1] Number of Early and Late Cardiovascular Events in the 730 Patients

Event	Early ^a : n = 95 (13%) Patients	Late ^b : n = 67 (9.2%) Patients
No. of events ^b	113 (100)	71 (100)
Acute coronary syndrome	4 (3.5)	4 (5.6)
Acute myocardial infarction	2 (1.8)	3 (4.2)
Unstable angina	2 (1.8)	1 (1.4)
New or worsening arrhythmia	52 (46)	19 (26.8)
Atrial fibrillation	40 (35.4)	15 (21.1)
Atrial flutter	13 (11.5)	3 (4.2)
Other	4 (3.6)	1 (1.4)
Acute heart failure	56 (50)	41 (57.7)
Cerebrovascular accident	1 (0.9)	7 (9.9)
Stroke	0	5 (7.0)
Transient ischemic attack	1 (0.9)	2 (2.8)

Data are presented as No. (%).

^aNumber of patients with at least one event.

^bNumber of events (some patients had more than one event).

Cardiac Biomarkers and Late Cardiovascular Events

Sixty-seven of 691 patients (9.4%) alive at 30 days developed late cardiovascular events, 47 of whom had not had early events. The characteristics of patients without early events are shown in [Table 2](#). Levels of biomarkers during (day 1 and day 4/5) and after (day 30) CAP hospitalization are depicted in [Figure 1](#). A significant strong correlation was also found between the different cardiac biomarkers at day 30 ([e-Table 1](#)).

Despite a decrease at day 4/5, levels of proADM, troponin T, and proendothelin-1 remained steady until 30 days in those who developed late events. At day 30, the median levels were still higher in patients who developed cardiovascular events ([Table 3](#)). In the subset of patients with no previous chronic cardiac disease, biomarker results also exhibited higher levels at 30 days in patients who developed late cardiovascular events ([e-Table 2](#)).

The AUROCs of biomarkers at day 30 to estimate late events in the whole cohort ranged from 0.73 (troponin T) to 0.78 (proendothelin-1) ([e-Fig 1B](#)). The best cutoff points were: CRP > 3.4 mg/mL, PCT > 0.05 ng/mL, IL-6 > 5.45 pg/mL, proADM > 0.83 nmol/L, proendothelin-1 > 70.7 pmol/L, troponin T > 16 ng/mL, and proBNP > 315 pg/mL. The AUROCs of

biomarkers at day 30 were also calculated after excluding patients with previous cardiac disease; the AUROCs ranged from 0.76 (proendothelin-1) and 0.77 (IL-6) to 0.81 (troponin T).

Multivariable Analyses for Early and Late Cardiovascular Events

Early Events: The ORs for each cardiac biomarker analyzed separately and adjusted for independent associated factors were statistically significant ([Fig 2](#)). Age > 65 years, previous chronic cardiovascular disease, PaO₂/Fio₂ < 250 mm Hg, and PCT were also found to be independent risk factors. For each model, the AUROCs were calculated and yielded similar figures, approximately 0.74 ([e-Table 3](#)). The combination of each cardiac biomarker with IL-6 did not improve ORs or AUROCs.

Late Events: The corresponding results for prediction of late events (excluding patients with early events) are shown in [Figure 3](#). Again, cardiac biomarkers (except troponin T) were independent risk factors along with age > 65 years and previous chronic cardiovascular disease. In the regression statistical analyses performed with combinations of each cardiac biomarker with IL-6, the highest OR (3.53; 95% CI, 1.51-8.26) was reached by proendothelin-1 and IL-6 at day 30, with an AUROC of 0.83 ([e-Table 4](#)).

Discussion

The most relevant results of our study are as follows: (1) cardiac biomarkers are independently related to early and long-term cardiovascular events after controlling for age, sepsis, PaO₂/Fio₂ < 250 mm Hg, and previous heart diseases; (2) for early events, cardiac biomarkers measured on day 1 show similar ORs (proBNP, 2.67; troponin T, 2.70; proADM, 2.53; and proendothelin-1, 2.25); and (3) for late cardiovascular events, a combination of IL-6 levels at day 30 to proendothelin-1 or proADM achieved the highest OR (3.53 and 2.80, respectively).

In the current study, cardiovascular events appeared in 11.4% of patients during hospitalization, 1.6% following hospital discharge and within 30 days, and 9.2% more during the first year of follow-up.²³ Cardiovascular events were more frequent in elderly patients with previous cardiac risk factors, hypertension, COPD, and renal chronic diseases, and in those with more severe CAP, as previously reported.²⁴ Pneumonia may worsen a preexisting chronic condition, and it may also

TABLE 2] Baseline Characteristics According to the Development of Early and Late Cardiovascular Events Excluding Those With Early Events

Characteristic	Early Cardiovascular Events			Late Cardiovascular Events (Excluding Those With Early Events)			P Value
	Overall	No	Yes	Overall	No	Yes	
No.	730	635 (87%)	95 (13%)	611	564 (92.3%)	47 (7.7%)	
Demographic and toxic habits							
Age, y	70 (55-80)	68 (54-80)	78 (69-84)	68 (53-79)	67 (52-78)	77 (71-84)	< .001
Sex (male)	63.8%	62.4%	73.7%	62.5%	62.8%	59.6%	.664
Pneumococcal vaccine	4.3%	4.3%	4.7%	4.2%	4%	6.7%	.396
Influenza vaccine	42.5%	39.8%	60.9%	39%	38.4%	46.8%	.255
Smoker	17.9%	19.1%	10.5%	19.6%	20.2%	12.8%	.217
Former smoker	33.3%	31.3%	46.3%	31.4%	31%	36.2%	.466
Comorbidities							
Dyslipidemia	33.3%	31.9%	43.2%	32%	30.7%	47.8%	.023
Arterial hypertension	49.4%	45.5%	71.7%	55.1%	41.8%	80%	< .001
Diabetes mellitus	22.6%	21.1%	32.6%	21.3%	21.1%	23.9%	.711
Obesity	13.4%	12.6%	19.1%	12.9%	12.6%	17.4%	.379
Chronic heart disease	31.1%	28%	51.6%	27%	24.3%	58.7%	< .001
Acute coronary syndrome	3.2%	2.7%	6.3%	2.8%	2.8%	2.2%	
Arrhythmia	10.5%	8.7%	23.2%	8.2%	7%	28.3%	
Heart failure	8.8%	6.5%	24.2%	6.4%	5.5%	17.4%	
Valvulopathy	2.1%	1.9%	3.2%	2%	1.8%	4.3%	
Other ^a	6.5%	8.2%	5.9%	7.6%	7.2%	12.1%	
Cerebrovascular disease	6.7%	6.3%	9.5%	6.2%	6.4%	4.3%	.562
COPD	20.6%	18.8%	33%	18.7%	17.6%	31.9%	.015
Chronic renal disease	11.2%	9.6%	22.1%	9.2%	8.3%	19.1%	.014
Liver disease	2.9%	3%	2.1%	3.1%	3%	4.3%	.638
Initial severity							
Sepsis	47.8%	46.1%	60%	45.6%	44%	66%	.004
Pneumonia Severity Index							< .001
I	15.1%	17.1%	2.1%	17.8%	19.3%	0%	
II	17.5%	19.6%	3.2%	20.4%	21%	12.8%	
III	23.1%	23.6%	20%	24%	24.4%	19.1%	

(Continued)

TABLE 2] (Continued)

Characteristic	Early Cardiovascular Events			Late Cardiovascular Events (Excluding Those With Early Events)			P Value
	Overall	No	Yes	Overall	No	Yes	
IV	32.6%	31%	43.2%	30.9%	29.4%	48.9%	
V	11.7%	8.7%	31.6%	6.9%	5.9%	19.1%	
Physical examination, laboratory, microbiology and radiographic findings							
Altered mental status	7.7%	6.7%	14%	6.1%	5.7%	10.9%	.414
Heart rate, beats/min	98 (85-111)	97 (85-110)	100 (86-119)	97 (85-110)	98 (85-110)	97 (84-112)	.760
Respiratory rate, breaths/min	18 (16-24)	18 (16-24)	20 (18-28)	17 (16-22)	17 (16-22)	19 (16-25)	.097
Pao ₂ /Fio ₂ < 250 mm Hg	25.1%	22.6%	41.1%	21%	19.9%	34.8%	.015
Hematocrit, %	39 (36-42)	39 (36.1-42)	38 (35.2-42.3)	39.1 (36.4-42)	39.3 (36.6-42.1)	38 (34.7-40.5)	.027
Glucose, mg/dL	128 (109-158)	128 (108-156)	140 (112-185)	127 (108-156)	126 (108-155)	142 (123-196)	.007
Creatinine, mg/dL	0.96 (0.78-1.29)	0.93 (0.77-1.23)	1.1 (0.93-1.76)	0.93 (0.76-1.23)	0.92 (0.75-1.20)	1.15 (0.83-1.63)	.002
Bacteremia	10.4%	10.2%	11.7%	9.2%	9.5%	6.1%	.681
Pneumococcal disease	20.6%	20.3%	22.1%	20.2%	19.5%	28.3%	.143
Pleural effusion	16.7%	15.3%	26.3%	15.4%	14.9%	21.3%	.380
Previous treatments							
Statins	29.9%	28.9%	36.8%	29.1%	27.8%	44.7%	.031
Aspirin	17.1%	16.1%	23.3%	16.1%	14.8%	31.8%	.002
Antibiotic treatment							
Fluoroquinolone	45.8%	45.6%	46.6%	45.8%	46.1%	42.1%	.639
Macrolide + β-lactam	39.5%	39.1%	42.5%	39.4%	39%	43.9%	.444

Data are presented as median (interquartile range) unless otherwise indicated.
^aIncludes congenital heart disease, bundle-branch block, hypertrophic cardiomyopathy, and/or dilated cardiomyopathy.

TABLE 3] Biomarker Levels According to the Development of Early and Late Cardiovascular Events

	Early Cardiovascular Event			Late Cardiovascular Event		
	No	Yes	P Value	No	Yes	P Value
Day 1						
Proendothelin-1	81.2 (55.2-126.3)	144.2 (92-214.7)	< .001	78.8 (54.1-122.3)	123.8 (88.4-163.9)	< .001
ProADM	1 (0.7-1.5)	1.6 (1.1-2.3)	< .001	0.9 (0.7-1.4)	1.3 (1-1.7)	< .001
PCT	0.4 (0.1-2.2)	1.1 (0.2-5.3)	.005	0.4 (0.1-2.3)	0.5 (0.1-1.4)	.846
Troponin T	13.6 (6.2-30.4)	27 (17-55.2)	< .001	12.6 (5.6-26.4)	29.8 (16.1-44.2)	< .001
ProBNP	671.3 (229.4-2,062.5)	2811.5 (1,156-8,019)	< .001	5,72.1 (217.2-1,843)	2,080.5 (1,369-4,762)	< .001
IL-6	36.3 (12.1-113.8)	60.1 (12-168.9)	.250	36.3 (12.1-117.6)	37.4 (13.8-92.6)	.898
CRP	161.5 (77.8-274.1)	154.3 (81.5-296.4)	.621	165.3 (80.3-284.8)	118.3 (46.9-228)	.026
Day 4/5						
Proendothelin-1	62.1 (45-83.7)	93.6 (63.7-121.4)	< .001	61.3 (44.9-81)	90.5 (65.6-107.7)	< .001
ProADM	0.8 (0.6-1.1)	1.2 (0.9-1.6)	< .001	0.8 (0.6-1.1)	1 (0.8-1.6)	.001
PCT	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.1-0.7)	.141	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.1-0.4)	.855
Troponin T	12.5 (5.3-26.1)	25.3 (15.9-50)	< .001	11.2 (4.8-24.2)	25 (14.4-36.3)	< .001
ProBNP	473.8 (125.3-1,577)	1,509 (613-4,396)	< .001	419.1 (112.9-1510)	1,427 (429.6-3,299)	.001
IL-6	13.3 (4.6-32.9)	11.1 (4.5-52.6)	.698	13.4 (4.5-33.1)	8.2 (5.2-20.8)	.770
CRP	47.9 (20.6-95.7)	48.6 (25.2-110.7)	.880	49.9 (21.1-102.6)	33.8 (15-64.9)	.043
Day 30						
Proendothelin-1	55 (43.6-74.6)	85.6 (67.6-95.3)	< .001
ProADM	0.6 (0.5-0.9)	0.9 (0.7-1.3)	< .001
PCT	0.1 (0-0.1)	0.1 (0-0.1)	.465
Troponin T	10.1 (4.3-19.7)	22.3 (11.9-38.8)	< .001
ProBNP	132.6 (52.5-421.9)	692.7 (227.7-1461)	< .001
IL-6	4.1 (1.8-7.3)	6.7 (4.3-12.7)	.001
CRP	2.9 (1.3-7)	3.8 (1.2-9)	.470

Data are presented as median (interquartile range). CRP = C-reactive protein; IL-6 = interleukin 6; PCT = procalcitonin; proADM = proadrenomedullin; ProBNP = pro-B-type natriuretic peptide.

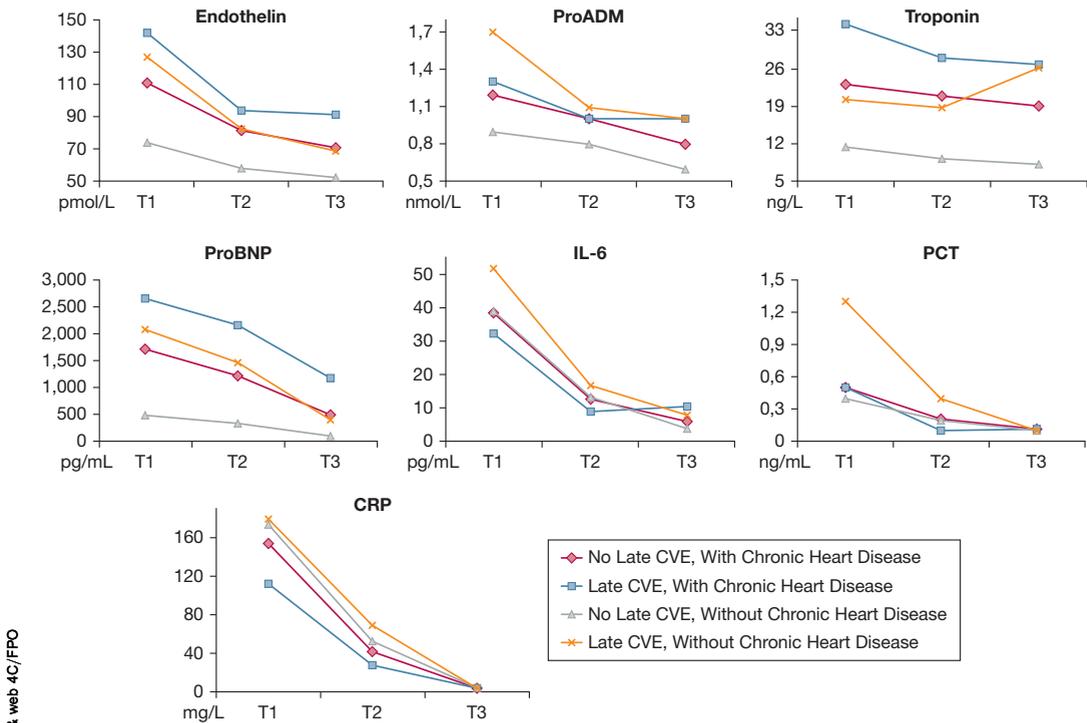


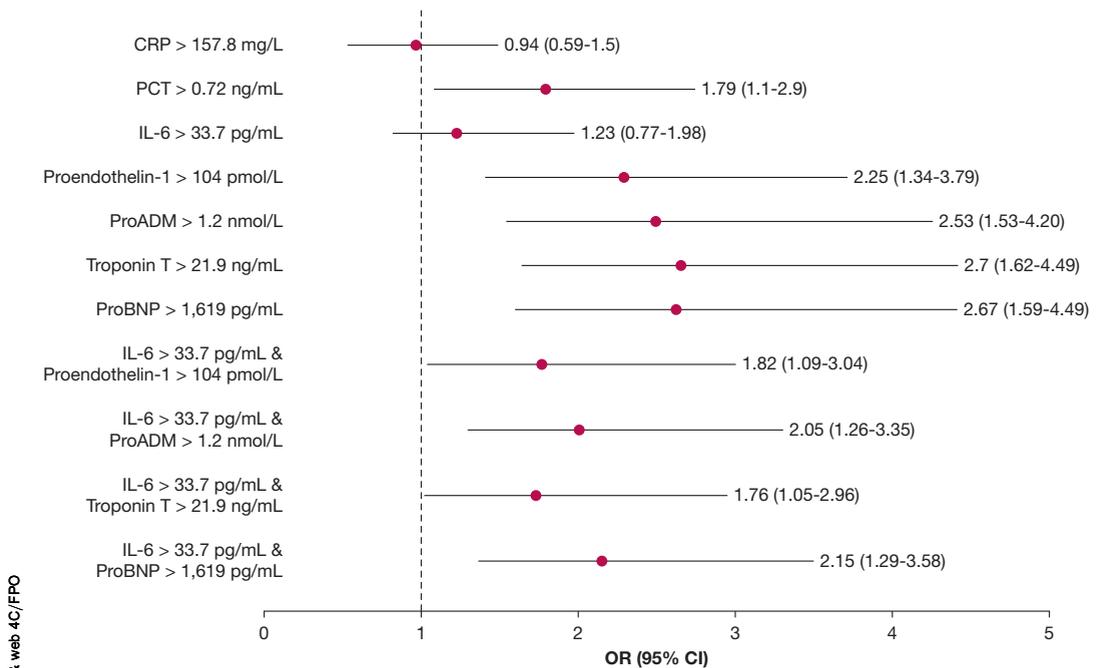
Figure 1 – Evolution of biomarkers during hospital stay and at 30 days. CRP = C-reactive protein; CVE = cardiovascular events; IL-6 = interleukin-6; PCT = procalcitonin; ProADM = proadrenomedullin; ProBNP = pro-B-type natriuretic peptide; T1 = Day 1; T2 = Day 4/5; T3 = Day 30.

contribute to deterioration of a prior unknown structural comorbid condition.

Cardiac biomarker levels at day 1 were higher in patients developing cardiovascular complications, reflecting the more intense damage and cardiovascular stress at that initial infection phase, as it corresponds with the highest inflammation. It should also be recognized that biomarker levels may also reflect a greater degree of multisystem organ failure. In patients developing early events, cardiac biomarker levels were similar in patients with or without previous cardiac diseases, revealing a comparable degree of cardiovascular dysfunction. Cardiac biomarkers reflect deterioration in several aspects such as ventricular cardiac stress, myocyte injury, myocardial supply-demand mismatch, or heart failure, and they therefore allow recognition of cardiovascular dysfunction in CAP. The relevance of cardiac biomarkers has been shown even in patients with no evidence of acute ischemic cardiac disease.²⁵ In fact, high levels of cardiac biomarkers are showing some degree of subclinical dysfunction despite no

cardiovascular events appear, whereas low levels represent a low risk for them.

The independent value of cardiac biomarkers to predict early cardiovascular events was confirmed in multivariable analyses after adjusting for age, sepsis, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$,²⁶ and previous cardiovascular diseases, as all these conditions are well known to be associated with more cardiovascular complications and/or mortality.²³ The various multivariable analyses and the AUROCs showed that proADM, proBNP, proendothelin-1, and troponin T present similar accuracy (in fact, there was a high correlation between the biomarkers) and that they can be used interchangeably, depending on their availability, cost, or the results of other future studies. A combination of cardiac biomarkers was not assessed due to high collinearity among them; instead, combinations of each cardiac biomarker with inflammatory biomarkers were evaluated. However, the addition of IL-6 levels at day 1 to each cardiac biomarker did not improve prediction, indicating the better performance of cardiac biomarkers to predict early events.



print & web 4C/FFO

Figure 2 – Multivariable analysis for early cardiovascular events. Adjusted for age, chronic heart disease, cerebrovascular disease, sepsis, and $Pao_2/FiO_2 < 250$ mm Hg. See Figure 1 legend for expansion of abbreviations.

Cardiac biomarker levels decreased from day 1 to day 4/5 even in those with cardiovascular events, but they remained steady between day 4/5 and day 30, especially proendothelin-1, proADM, and troponin T, in those who subsequently developed late events. Previous studies have reported the negative consequences due to the ongoing subclinical inflammatory¹⁹ and/or prothrombotic state²⁷ at hospital discharge, but there is scarce information on later periods.

Increased proADM, proBNP, or proendothelin-1 levels at day 30 were independently associated with long-term cardiovascular events after adjusting for clinical factors. To our knowledge, the identification of remaining cardiovascular stress at 30 days in patients with CAP through cardiac biomarkers has not been previously reported, although it has been evaluated during hospital stays.²⁸⁻³⁰ Using proBNP, a biomarker commonly available in hospitals, our results showed that a level > 315 pg/mL at 30 days increases more than twofold the risk of late cardiac events following discharge.³¹ The AUROCs calculated for each cardiac biomarker separately were similar, indicating that they may offer comparable information regarding cardiovascular stress and making possible use of any of them depending on

their availability in different hospitals. Nevertheless, proendothelin-1, which is secreted by endothelial cells and expresses shear stress, exhibited the highest accuracy. Remarkably, the strongest risk for late cardiovascular events was found when both inflammation and cardiovascular damage concurred, as expressed by increased proendothelin-1 or proADM along with increased IL-6 levels. Our findings imply that the worst scenario seemed to occur in patients with remaining cardiovascular stress and concurrent persistent inflammation at day 30. In fact, in the general population without pneumonia, raised levels of IL-6 and troponin are associated with higher increased cardiovascular risk.^{32,33} A meta-analysis performed by Li et al³⁴ on an elderly population showed more cardiovascular risk when IL-6 levels were elevated.

Our study has some limitations. First, individual cardiac biomarkers might be more useful for predicting different cardiovascular events, and we considered any cardiovascular events as the end point variable. Second, the cause of mortality at 1 year was not identified in most patients, and no control group was included. In terms of the strengths of the study, we stress that CAP could represent an opportunity to identify individuals at

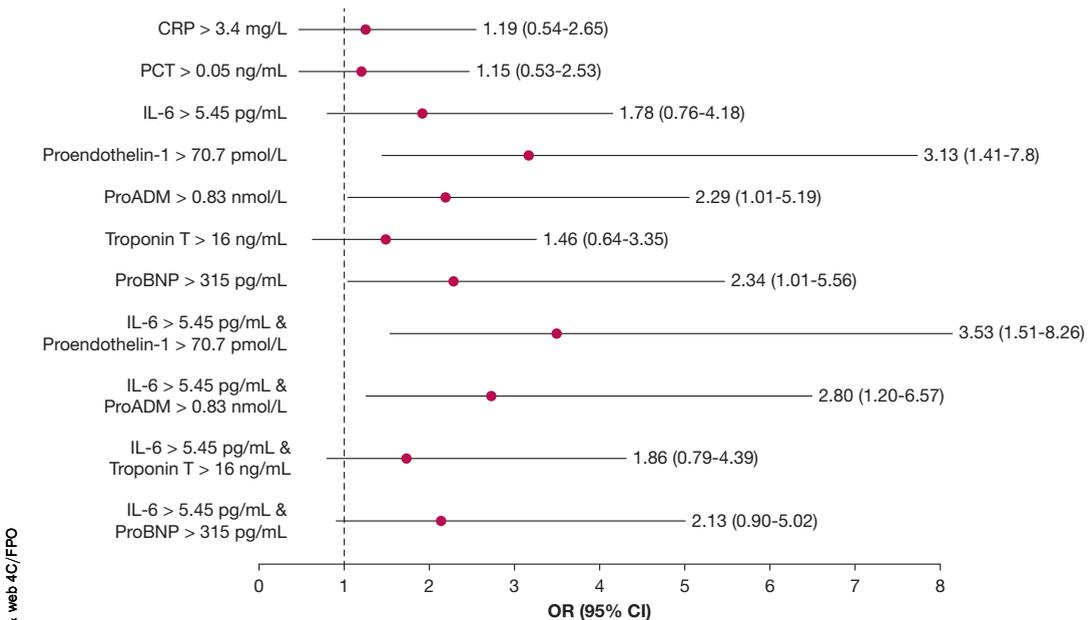


Figure 3 – Multivariable analysis for late cardiovascular events (excluding patients with early events). Adjusted for age, chronic heart disease, cerebrovascular disease, sepsis, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mm Hg. See Figure 1 legend for expansion of abbreviations.

risk for posterior cardiovascular events and thus to develop strategies for early intervention programs. Therapy can be optimized during hospitalization, and patients at risk should receive full assessment; at hospital discharge, they should be referred for cardiac rehabilitation programs to reduce cardiovascular risk.³⁵ Cardiac biomarkers may also help in selection of high-risk patients with CAP to design future interventional studies with treatments (statins, aspirin, polypill strategy, anticoagulants, or others) for reducing cardiovascular events, as has occurred in other conditions.^{9,36-38}

Conclusions

The current study shows the usefulness of cardiac biomarker levels at day 1 to predict early cardiovascular events and at day 30 to predict late

cardiovascular events even in patients with no previous cardiac diseases. Some patients still have high levels of inflammatory and cardiac biomarkers at 30 days, when they are usually referred to primary care without receiving any specific additional recommendations. Our results suggest that a change in usual practice is needed to reduce current and further cardiovascular CAP complications. ProADM, proBNP, proendothelin-1, and IL-6 levels may help in the individual assessment of risk, and they may therefore guide the design of personalized cardiovascular rehabilitation programs and treatment optimization in patients both with and without known previous cardiac disorders. Cardiac biomarkers may also help in the selection of high-risk patients to design future interventional studies. Prevention strategies in patients with CAP to reduce cardiovascular risk are required.

Acknowledgments

Author contributions: R. Menéndez conceived the study design. R. Méndez, I. A., S. R., P. G.-J., P. P. E., and J. A. developed and recruited cohorts that were used in the study. R. Méndez, I. A., S. R., P. G.-J., P. P. E., and J. A. collected the data used in the study. M. S. and R. A. performed the laboratory analysis of the biological samples. R. Menéndez, R. Méndez, and L. M.-D. analyzed the data. L. M.-D. and A. T. contributed to interpretation of results. R. Menéndez wrote the manuscript. All authors reviewed, revised, and approved the manuscript for submission. R. Menéndez had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Financial/nonfinancial disclosures: None declared.

Role of sponsor: The sponsors had no role in the design of the study, the collection and analysis of the data, or the preparation of the manuscript.

Additional information: The e-Figure and e-Tables can be found in the Supplemental Materials section of the online article.

References

- Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015;386(9998):1097-1108.
- Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;37(12):1617-1624.
- Bordon J, Wiemken T, Peyrani P, et al. Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;138(2):279-283.
- Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015;313(3):264-274.
- Aliberti S, Ramirez J, Cosentini R, et al. Acute myocardial infarction versus other cardiovascular events in community-acquired pneumonia. *ERJ Open Res*. 2015;1(1).
- Ramirez J, Aliberti S, Mirsaedi M, et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47(2):182-187.
- Violi F, Cangemi R, Falcone M, et al. Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2017;64(11):1486-1493.
- Aliberti S, Ramirez JA. Cardiac diseases complicating community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(3):295-301.
- Feldman C, Anderson R. Community-acquired pneumonia: pathogenesis of acute cardiac events and potential adjunctive therapies. *Chest*. 2015;148(2):523-532.
- Corrales-Medina VF, Taljaard M, Yende S, et al. Intermediate and long-term risk of new-onset heart failure after hospitalization for pneumonia in elderly adults. *Am Heart J*. 2015;170(2):306-312.
- Singanayagam A, Singanayagam A, Elder DHJ, Chalmers JD. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? *Eur Respir J*. 2012;39(1):187-196.
- Welte T, Pletz M. Pneumonia and the risk of cardiovascular death. Time to change our strategy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(5):541-543.
- Dela Cruz CS, Wunderink RG, Christiani DC, et al. Future research directions in pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(2):256-263.
- Van Eeden S, Leipsic J, Paul Man SF, Sin DD. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):11-16.
- Corrales-Medina VF, Dwivedi G, Taljaard M, et al. Coronary artery calcium before and after hospitalization with pneumonia: the MESA study. *PLoS One*. 2018;13(2):e0191750.
- Reyes LF, Restrepo MI, Hinojosa CA, et al. Severe pneumococcal pneumonia causes acute cardiac toxicity and subsequent cardiac remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(5):609-620.
- Brown AO, Millett ERC, Quint JK, Orihuela CJ. Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(7):739-745.
- Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(11):1426-1434.
- Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1242-1247.
- Freeman BD, Machado FS, Tanowitz HB, Desruisseaux MS. Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases. *Life Sci*. 2014;118(2):110-119.
- Arançibia F, Ewig S, Martínez JA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):154-160.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-250.
- Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(6):e1001048.
- Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012;125(6):773-781.
- Lee YJ, Lee H, Park JS, et al. Cardiac troponin I as a prognostic factor in critically ill pneumonia patients in the absence of acute coronary syndrome. *J Crit Care*. 2015;30(2):390-394.
- Menendez R, Montllull B, Reyes S, et al. Pneumonia presenting with organ dysfunctions: causative microorganisms, host factors and outcome. *J Infect*. 2016;73(5):419-426.
- Yende S, D'Angelo G, Mayr F, et al. Elevated hemostasis markers after pneumonia increases one-year risk of all-cause and cardiovascular deaths. *PLoS One*. 2011;6(8):e22847.
- Alan M, Grolimund E, Kutz A, et al. Clinical risk scores and blood biomarkers as predictors of long-term outcome in patients with community-acquired pneumonia: a 6-year prospective follow-up study. *J Intern Med*. 2015;278(2):174-184.
- Liu D, Xie L, Zhao H, Liu X, Cao J. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2016;16:232.
- Nowak A, Breidhardt T, Christ-Crain M, et al. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2012;141(4):974-982.
- Martinez-Dolz L, Almenar L, Moro J, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(10):986-991.
- Fanola CL, Morrow DA, Cannon CP, et al. Interleukin-6 and the risk of adverse outcomes in patients after an acute coronary syndrome: observations from the SOLID-TIMI 52 (Stabilization of Plaque Using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction 52) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10).
- Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac troponin elevation in patients without a specific diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(1):1-9.
- Li H, Liu W, Xie J. Circulating interleukin-6 levels and cardiovascular and all-cause mortality in the elderly population: a

- meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;73:257-262.
35. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381.
36. Selak V, Webster R, Stepien S, et al. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a polypill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart.* 2019;105(1):42-48.
37. Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, et al. Dabigatran in Patients with Myocardial Injury After Non-Cardiac Surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10137):2325-2334.
38. Sexton TR, Zhang G, Macaulay TE, et al. Ticagrelor reduces thromboinflammatory markers in patients with pneumonia. *JACC Basic Transl Sci.* 2018;3(4):435-449.



ARCHIVOS DE Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Original

Eventos cardiovasculares tempranos y tardíos en pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad

Irene Aldás^a, Rosario Menéndez^{a,*}, Raúl Méndez^a, Pedro Pablo España^b, Jordi Almirall^c, Luis Boderías^d, Olga Rajas^e, Rafael Zalacaín^f, Montserrat Vendrell^g, Isabel Mir^h, Antoni Torresⁱ y Grupo NEUMONAC[◇]

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe/Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe, Universidad de Valencia, Valencia, España

^b Servicio de Neumología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Mataró, Mataró, España

^d Servicio de Neumología, Hospital San Jorge, Huesca, España

^e Servicio de Neumología, Hospital de la Princesa, Madrid, España

^f Servicio de Neumología, Hospital de Cruces, Bilbao, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitario Josep Trueta/Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), Universidad de Girona, Girona, España

^h Servicio de Neumología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Clínic/Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de marzo de 2019

Aceptado el 17 de octubre de 2019

On-line el xxx

Palabras clave:

Neumonía
Eventos cardiovasculares
Mortalidad
Complicaciones

R E S U M E N

Introducción: La neumonía adquirida en la comunidad se asocia al desarrollo de eventos cardiovasculares (ECV). El objetivo del estudio fue analizar los factores relativos al huésped, la gravedad y la etiología que se asocian con la aparición de estos eventos, tempranos y tardíos, y su impacto en la mortalidad.

Método: Estudio prospectivo de cohortes multicéntrico en pacientes ingresados por neumonía. Se recogieron ECV durante el ingreso, a los 30 días (tempranos) y al año (tardíos) y la mortalidad.

Resultados: Dosecientos dos de 1.967 (10,42%) pacientes presentaron ECV tempranos y 122 (6,64%) tardíos. El 16% de la mortalidad al año se atribuyó a complicaciones cardiovasculares. Los factores del huésped relacionados con complicaciones cardiovasculares fueron: edad ≥ 65 años, abuso de alcohol, tabaquismo y cardiopatía crónica en los tempranos y obesidad, HTA e insuficiencia renal crónica en los tardíos. La presencia de sepsis grave y *Pneumonia Severity Index* (PSI) ≥ 3 fueron factores de riesgo independiente de eventos tempranos y, únicamente, el PSI ≥ 3 de los tardíos. *Streptococcus pneumoniae* fue el microorganismo con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. Desarrollar un ECV fue factor independiente de mortalidad temprana (OR 2,37) y tardía (OR 4,05).

Conclusiones: La edad, el tabaquismo, la cardiopatía, la gravedad inicial y el *S. pneumoniae* son factores de riesgo de presentar ECV tempranos y tardíos, lo que conlleva mayor mortalidad durante y tras el episodio agudo de neumonía. Conocer estos factores puede ser de utilidad para desarrollar estrategias activas de diagnóstico precoz de eventos y/o diseñar ensayos dirigidos a reducir las complicaciones cardiovasculares.

© 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Early and Late Cardiovascular Events in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia

A B S T R A C T

Introduction: Community-acquired pneumonia increases the risk of cardiovascular events (CVE). The objective of this study was to analyze host, severity, and etiology factors associated with the appearance of early and late events and their impact on mortality.

Method: Prospective multicenter cohort study in patients hospitalized for pneumonia. CVE and mortality rates were collected at admission, 30-day follow-up (early events), and one-year follow-up (late events).

Keywords:

Pneumonia
Cardiovascular events
Mortality
Complications

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosmenend@gmail.com (R. Menéndez).

◇ Los miembros del Grupo NEUMONAC se presentan en el [anexo](#).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.10.009>

0300-2896/© 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Aldás I, et al. Eventos cardiovasculares tempranos y tardíos en pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.10.009>

Results: In total, 202 of 1,967 (10.42%) patients presented early CVE and 122 (6.64%) late events; 16% of 1-year mortality was attributed to cardiovascular disease. The host risk factors related to cardiovascular complications were: age ≥ 65 years, smoking, and chronic heart disease. Alcohol abuse was a risk factor for early events, whereas obesity, hypertension, and chronic renal failure were related to late events. Severe sepsis and Pneumonia Severity Index (PSI) ≥ 3 were independent risk factors for early events, and only PSI ≥ 3 for late events. *Streptococcus pneumoniae* was the microorganism associated with most cardiovascular complications. Developing CVE was an independent factor related to early (OR 2.37) and late mortality (OR 4.05).

Conclusions: Age, smoking, chronic heart disease, initial severity, and *S. pneumoniae* infection are risk factors for early and late events, complications that have been related with an increase of the mortality risk during and after the pneumonia episode. Awareness of these factors can help us make active and early diagnoses of CVE in hospitalized CAP patients and design future interventional studies to reduce cardiovascular risk.

© 2019 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años se ha producido un creciente interés por la asociación entre infección y aparición de eventos cardiovasculares (ECV)^{1,2}. La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección de elevada incidencia y mortalidad entre el 5-15%³ que provoca complicaciones cardiovasculares. Estas complicaciones pueden aparecer durante la fase aguda del episodio y posteriormente, permaneciendo dicho riesgo aumentado durante un amplio periodo de tiempo (10 años)^{4,5} y siendo responsable de hasta el 30% de la mortalidad^{4,6}. La frecuencia de ECV en la NAC varía en los diferentes estudios entre el 12 y 30%^{7,8}, los cuales abarcan también distintos periodos de seguimiento.

La principal hipótesis postulada para explicar este nexo es que la NAC actuaría como desencadenante con la implicación de diversos mecanismos como: la respuesta inflamatoria, local y sistémica, la hipoxemia, la disfunción del endotelio vascular y la inducción de un estado protrombótico⁹⁻¹². Además, se ha demostrado el daño directo sobre el miocárdico provocado por *Streptococcus pneumoniae* en modelos animales¹³. Tanto la respuesta inflamatoria prolongada en el tiempo como el daño cardiovascular pueden ser subclínicos durante el episodio agudo. De esta forma, pueden aparecer complicaciones posteriores a la propia infección como el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardiaca, la arritmia y el accidente cerebrovascular, entre otros. Factores como la edad o la gravedad inicial de la neumonía parecen influir sobre el desarrollo de las complicaciones y/o mortalidad durante el periodo agudo y hasta los 30 días⁸. La mayoría de los estudios analizan los factores relacionados con la aparición de ECV tempranos y falta por analizar su potencial efecto a largo plazo. Nuestra hipótesis es que los distintos factores de riesgo —relacionados con las características del huésped, de la gravedad inicial del episodio y del microorganismo— tienen diferente peso en la aparición de ECV tempranos y tardíos en la población española respecto a otras.

Nuestro objetivo fue analizar si las características del huésped, la gravedad inicial de la neumonía y la etiología influyen de manera independiente en el desarrollo de ECV tempranos (hasta los 30 días) y tardíos (hasta un año), y el impacto de los ECV sobre la mortalidad.

Métodos

Diseño y pacientes a estudio

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico en pacientes adultos que ingresaron por NAC en 9 hospitales españoles. Se reclutaron de manera secuencial entre junio de 2012 y junio de 2015 pacientes con clínica de infección respiratoria aguda junto a la presencia de un infiltrado de nueva aparición en la

radiografía de tórax, y que firmaron el consentimiento informado. En un centro, únicamente se incluyeron pacientes con neumonía producida por *S. pneumoniae*. Se excluyeron pacientes inmunodeprimidos, con limitación terapéutica por patología en situación terminal y si habían estado ingresados en los 15 días previos al inicio de la clínica. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del centro coordinador del estudio.

Durante el episodio agudo, se recogieron datos demográficos, de comorbilidad, tratamientos previos, datos clínicos, radiológicos y analíticos. La comorbilidad se definió según estudios previos publicados¹⁴: cardiaca (enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia o valvulopatía), pulmonar (asma, EPOC o fibrosis); enfermedad renal previa a la neumonía, hepatopatía crónica, neurológica (de cualquier etiología), diabetes mellitus y enfermedad neoplásica activa o tratada en el año previo. La cuantificación de la gravedad de la infección se realizó mediante la escala *Pneumonia Severity Index* (PSI)¹⁵, al ser una escala de mayor implantación nacional e internacional. Además, se recogió específicamente la variable insuficiencia respiratoria severa (PaO₂/FiO₂ < 250 mmHg) y sepsis con disfunción de órgano (según los criterios establecidos en la Conferencia Internacional 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS)¹⁶.

Los estudios microbiológicos incluyeron: antigenuria de neumococo y *Legionella*, hemocultivo al ingreso y serología de bacterias atípicas. En pacientes con expectoración se solicitó gram y cultivo de esputo. La toma de muestras mediante procedimientos invasivos y estudio de frotis faríngeo para virus se realizaron según indicación del clínico responsable.

Se realizó seguimiento durante el ingreso hospitalario y tras el alta a los 30 días. Posteriormente, el seguimiento se realizó mediante contacto telefónico y revisión de la historia clínica electrónica a los 90 días y al año.

Eventos cardiovasculares

Se dividieron en tempranos, desde el diagnóstico hasta el control a los 30 días, y tardíos, posteriores a este control y hasta el año de seguimiento. Se establecieron como objetivo los siguientes ECV: accidente cerebrovascular (ictus y accidente isquémico transitorio), embolia pulmonar y/o trombosis venosa profunda, síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio y ángor inestable), inicio de arritmia cardiaca o empeoramiento de la misma, e insuficiencia cardiaca *de novo* o empeoramiento de la previa. El diagnóstico de infarto se realizó mediante la detección de un aumento y/o caída en troponina T con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite de referencia superior junto a uno de los siguientes criterios: 1) síntomas de isquemia; 2) cambios electrocardiográficos de isquemia: desarrollo de ondas Q, elevación del segmento ST

superior a 2 mm en dos derivaciones contiguas en V1, V2, V3 y de 1 mm en el resto de las derivaciones, depresión del segmento ST o inversión de la onda T o aparición de un nuevo bloqueo de rama izquierda; 3) obtención de imagen ecográfica que evidencie miocardiograma no viable o alteración focal de la contractilidad miocárdica de nueva aparición.

La misma división temporal se llevó a cabo en la mortalidad, temprana (hasta los 30 días) y tardía (desde los 30 días hasta el año), diferenciando entre mortalidad por cualquier causa y secundaria a algún ECV.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS (versión 20.0) y R Statistics. Las variables cualitativas se han expresado en porcentaje y se compararon mediante el test chi-cuadrado. Las variables cuantitativas se expresaron como medias o medianas y rango intercuartílico, y se compararon mediante test paramétricos y no paramétricos. Se consideró el valor de PSI como variable cuantitativa continua y como cuantitativa ordinal (grados <3, 3, 4 y 5). Se realizó estudio multivariante mediante regresión logística para predecir el desarrollo de ECV tempranos y tardíos (variables dependientes). Para el estudio de cada variable dependiente se realizaron 3 modelos: variables relacionadas con las características del huésped (modelo 1), con la gravedad del episodio de NAC (modelo 2) y con los microorganismos causales (modelo 3). También se realizaron dos regresiones logísticas para predecir la mortalidad temprana y tardía (variables dependientes) utilizando como variables independientes la edad, PSI, PaO₂/FiO₂ <250 mmHg y la aparición de ECV, en el ingreso para la mortalidad temprana, y ECV tempranos para la tardía. La significación estadística para todos los análisis se estableció para un valor de p inferior a 0,05.

Resultados

De los 2.011 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, 44 se excluyeron del análisis por falta de datos. De los 1.967 pacientes iniciales, se evaluaron presencialmente 1.866 a los 30 días (100 fallecimientos y una pérdida de seguimiento). Al año se evaluaron 1.710 pacientes (98 fallecimientos y 58 pérdidas de seguimiento). De los 1.967 pacientes incluidos, el 60,7% eran varones con una edad media de 66 años. La hipertensión arterial (HTA) (39,6%), seguida de la cardiopatía crónica (27,8%) y la enfermedad pulmonar crónica (24,4%), fueron las comorbilidades más frecuentes. El diagnóstico etiológico se alcanzó en 1.014 pacientes (51,6%) siendo *S. pneumoniae* el principal agente responsable presente en 688 pacientes (67,8%); 205 pacientes con enfermedad neumocócica invasiva (ENI). Otras etiologías fueron: mixta (11,2%), atípica (12,3%) y vírica (9,8%). El 49% de los pacientes presentaron sepsis grave al ingreso y el 24% insuficiencia respiratoria grave; 102 pacientes (10,2%) ingresaron en unidades de intensivos y 34 (1,2%) en unidades de cuidados respiratorios intermedios.

Aparición de eventos cardiovasculares

Estudio univariante. Un total de 202 (10,42%) pacientes presentaron ECV tempranos y 122 (6,64%) ECV tardíos (tabla 1). El 6,8% de los pacientes con ECV tempranos también presentaron ECV tardíos. En el 20% de los pacientes con ECV se registraron 2 o más complicaciones en un mismo control durante el seguimiento. Se registraron en total 397 ECV: 235 tempranos y 163 tardíos (fig. 1). Durante todo el seguimiento 11 pacientes desarrollaron HTA de novo (0,6%) y a 7 pacientes se les diagnosticó diabetes mellitus (0,4%).

En la tabla 2 se muestran las características de los pacientes. El grupo de pacientes que desarrolló ECV fue de mayor edad y con más comorbilidades, principalmente HTA, diabetes, obesidad,

accidente cerebrovascular y cardiopatía crónica, además de mayor gravedad inicial de la neumonía. El desarrollo de ECV fue mayor en las neumonías por neumococo frente a otra etiología, 12,5% vs. 7,7% (p = 0,051), y hasta 17,7% en ENI vs. 9,3% no ENI (p = 0,006). En relación con el periodo de aparición del evento, se presentaron 11% ECV tempranos en NAC por neumococo vs. 5,7% de otra etiología (p = 0,014) y 15,5% ENI vs. 7,7% no ENI (p = 0,003). No se encontraron diferencias para los eventos tardíos, 2,9% en neumococo y 4,7% otra etiología (p = 0,181).

Estudio multivariante (tabla 3). Los factores independientes asociados con eventos tempranos fueron: edad mayor de 65 años, tabaquismo activo, abuso de alcohol, antecedente de cardiopatía, sepsis grave al inicio, PSI ≥ 3 y *S. pneumoniae*. El sexo femenino mostró efecto protector. Los factores asociados con eventos tardíos fueron la edad mayor de 65 años, obesidad, HTA, antecedente de cardiopatía, enfermedad renal crónica y PSI ≥ 3 . Presentar un evento temprano mostró una tendencia de mayor riesgo de ECV tardíos. Ninguna etiología mostró efecto independiente sobre los ECV tardíos.

Eventos cardiovasculares y mortalidad

Durante el estudio fallecieron 198 pacientes: 89 durante el ingreso, 11 hasta los 30 días y 98 más hasta el año. En 32 de los 198 fallecidos la muerte fue atribuible a ECV, el 30% en el ingreso inicial y el 70% a largo plazo. La insuficiencia cardiaca descompensada fue responsable del 50% de la mortalidad secundaria a ECV (16 pacientes), seguida de ictus isquémico 16% (5 pacientes), arritmias cardíacas 16% (5 pacientes), síndrome coronario agudo 12% (4 pacientes) y enfermedad tromboembólica venosa 6% (2 pacientes).

El efecto de los ECV sobre la mortalidad temprana (fig. 2) y tardía (fig. 3) ajustado por edad, PaO₂/FiO₂ <250 mmHg y puntuación del PSI se muestra en la tabla 4.

Discusión

Los principales hallazgos a destacar del estudio fueron: 1) la aparición de ECV tempranos fue del 10,4% y tardíos del 6,6%; 2) los factores independientes asociados con eventos tempranos fueron edad mayor de 65 años, tabaquismo activo, abuso de alcohol, antecedente de cardiopatía, sepsis grave al inicio, PSI ≥ 3 y *S. pneumoniae*. El género femenino se asoció con menor riesgo; 3) los factores asociados con eventos tardíos fueron la edad mayor de 65 años, obesidad, HTA, antecedente de cardiopatía, enfermedad renal crónica, PSI ≥ 3 y presentar un ECV durante el ingreso por neumonía; 4) el desarrollo de ECV temprano tuvo una repercusión negativa en la supervivencia a los 30 días y hasta el año tras la neumonía.

En nuestro estudio hemos observado que el desarrollo de ECV asociados a la NAC es elevado. En algunos pacientes con complicaciones tempranas aparecieron también tardías (6,8%), y con frecuencia no se produjo una única complicación por episodio (20%). Las complicaciones cardíacas (88% del total), sobre todo las arritmias y la insuficiencia cardíaca, a corto y a largo plazo, predominaron sobre los eventos vasculares no cardiológicos, como accidentes cerebrovasculares y/o enfermedad tromboembólica venosa. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por Corrales-Medina et al.⁶, aunque con menor cardiopatía isquémica (0,6%) respecto a la cohorte de Violi et al. (7,5%)⁸ en la que se realizó una búsqueda activa de la isquemia silente.

Estudios preliminares en nuestro grupo muestran que niveles elevados de biomarcadores cardíacos al diagnóstico de NAC, reflejo del estrés ventricular, daño miocárdico y fallo cardíaco¹⁷, se correlacionan con el desarrollo de ECV a corto y a largo plazo¹⁸. En este estudio hemos encontrado factores del huésped, de la gravedad inicial de la neumonía y del microorganismo causal, que influyen de

Tabla 1
Eventos cardiovasculares intrahospitalarios, a los 30 días y a largo plazo

	Ingreso inicial	30 días	90 días	1 año	Eventos acumulados al año
ECV	204 (51,4)	31 (7,8)	47 (11,8)	115 (29)	397
Arritmias	117 (66,8)	22 (12,6)	10 (5,7)	26 (14,8)	175
Isquemia	13 (35,1)	1 (2,7)	6 (16,2)	17 (45,9)	37
Infarto	6 (27,2)	1 (4,5)	4 (18,2)	11 (50,0)	22
Ángor inestable	4 (36,4)	-	2 (18,2)	5 (45,5)	11
No especificado	3 (75,0)	-	-	1 (25,0)	4
IC	63 (49,6)	5 (3,9)	26 (24,4)	33 (26)	127
ACV	5 (19,2)	1 (3,8)	3 (11,5)	17 (65,3)	26
ETV	6 (28,5)	2 (9,5)	2 (9,5)	11 (52,4)	21

ACV: accidente cerebrovascular; ECV: eventos cardiovasculares registrados en cada periodo de seguimiento, expresados en número absoluto (porcentaje respecto del total de eventos acumulados al año de cada tipo de evento); ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IC: insuficiencia cardiaca; Isquemia: eventos isquémicos desglosados en subtipos.

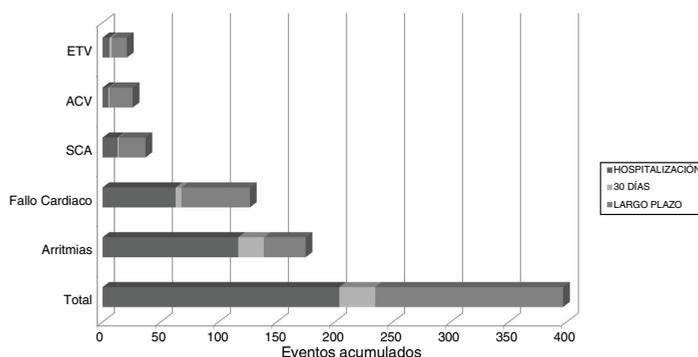


Figura 1. Eventos cardiovasculares intrahospitalarios, a los 30 días y a largo plazo.
ACV: accidente cerebrovascular; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; SCA: síndrome coronario agudo.

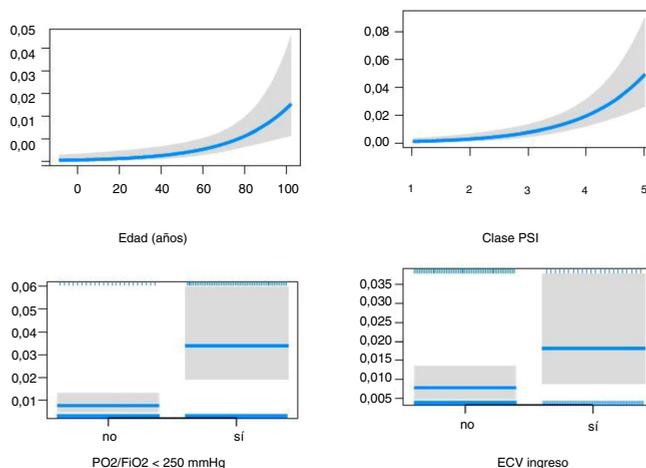


Figura 2. Probabilidad de muerte temprana asociada a la edad, clase funcional PSI, hipoxemia severa y ECV durante el ingreso inicial por neumonía.
ECV: eventos cardiovasculares; PSI: *Pneumonia Severity Index*.

manera independiente en la aparición de ECV. La edad avanzada, el abuso de alcohol y tabaquismo, factores de riesgo de enfermedad cardiovascular ampliamente reconocidos, durante la fase aguda de la NAC pueden aumentar hasta 4 veces el riesgo de presentar de forma aguda un ECV. La cardiopatía crónica fue, como era de esperar, un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECV, no así la HTA y la obesidad, que solo mostraron efecto independiente

en los ECV tardíos al igual que sucede con la enfermedad renal crónica. El tratamiento previo con estatinas que, por su efecto inmunomodulador además de hipolipemiente, se había relacionado con menor mortalidad en la NAC^{19,20}, no alcanzó un efecto protector sobre la aparición de ECV.

Estos resultados muestran el potencial impacto deletéreo de la NAC sobre la comorbilidad del paciente, durante el episodio agudo

Tabla 2
Características de la cohorte global y en función del desarrollo o no de eventos cardiovasculares tempranos y tardíos

Características	Cohorte global	ECV tempranos		ECV tardíos	
		No	Sí	No	Sí
N	1.967	1.767	200	1.714	122
Datos demográficos, hábitos y tóxicos					
Edad (años)	66	65	74	64	74
Género (hombres)	1194 (60,7)	1042 (59,2)	146 (73,3)	1028 (60,2)	73 (59,9)
Vacunación neumocócica	220 (11,2)	194 (11,0)	26 (12,8)	182 (10,6)	25 (20,5)
Vacunación gripe	812 (41,3)	711 (40,3)	102 (51,3)	689 (40,2)	71 (57,4)
Fumadores	421 (21,4)	445 (22,6)	45 (22,7)	402 (23,5)	19 (15,8)
Exfumadores	586 (29,8)	545 (30,9)	76 (37,8)	532 (31,0)	44 (36,0)
Abuso alcohol	69 (3,5)	171 (9,7)	30 (14,8)	184 (10,7)	6 (4,9)
Comorbilidades					
Hipertensión arterial	779 (39,6)	757 (42,9)	115 (57,8)	724 (42,2)	84 (68,9)
Diabetes mellitus	423 (21,5)	368 (20,8)	56 (28,2)	353 (20,6)	40 (33,1)
Obesidad	236 (12,0)	210 (11,9)	26 (12,8)	195 (11,4)	27 (22,9)
Cardiopatía crónica	547 (27,8)	467 (26,4)	81 (40,7)	425 (24,8)	66 (54,1)
Cardiopatía isquémica	199 (10,1)	177 (10,1)	24 (11,8)	166 (9,6)	24 (19,7)
Insuficiencia cardíaca	136 (6,9)	32 (1,8)	15 (7,4)	96 (5,6)	24 (19,7)
Valvulopatía	104 (5,3)	85 (4,8)	25 (12,4)	81 (4,7)	18 (14,5)
Accidente cerebrovascular	142 (7,2)	121 (6,8)	23 (11,4)	113 (6,9)	12 (9,8)
Enfermedad pulmonar crónica	480 (24,4)	413 (24,4)	60 (30,1)	413 (24,1)	36 (29,4)
Enfermedad renal crónica	161 (8,2)	137 (7,7)	25 (12,3)	113 (6,6)	25 (20,7)
Hepatopatía crónica	85 (4,3)	74 (4,2)	11 (5,6)	77 (4,5)	4 (3,3)
Gravedad inicial neumonía					
Sepsis grave	964 (49)	832 (47,1)	134 (67,2)	805 (46,9)	75 (61,5)
PaO ₂ /FiO ₂ < 250 mmHg	476 (24,2)	399 (22,6)	82 (41,1)	375 (21,9)	30 (24,5)
PSI					
1	236 (12)	243 (13,7)	5 (2,3)	244 (14,2)	2 (1,5)
2	370 (18,8)	388 (21,9)	9 (4,5)	365 (21,3)	14 (11,8)
3	496 (25,2)	455 (25,7)	42 (21,1)	445 (25,9)	27 (22,1)
4	618 (31,4)	534 (30,2)	82 (41,4)	501 (29,2)	59 (48,5)
5	242 (12,3)	147 (8,3)	62 (30,8)	158 (9,2)	20 (16,2)
Tratamientos					
Aspirina	281 (14,3)	262 (14,8)	47 (23,4)	242 (14,1)	36 (29,5)
Estatinas	553 (28,1)	482 (27,3)	73 (36,4)	479 (27,9)	42 (34,4)
Corticoides orales	75 (3,8)	69 (3,9)	6 (3,1)	59 (3,4)	8 (6,6)

ECV: eventos cardiovasculares; N: número; PSI: *Pneumonia Severity Index*.
Datos presentados como media, mediana (rango IQ) o número (%).

Tabla 3
Modelos multivariados para las variables seleccionadas y eventos cardiovasculares tempranos y tardíos

Variable	ECV tempranos		ECV tardíos	
	OR (IC)	p	OR (IC)	p
Modelo 1.				
Edad > 65 años	1,04 (1,02-0,05)	< 0,001	1,03 (1,01-1,05)	0,001
Demografía y comorbilidad	0,61 (0,40-0,93)	0,024	0,99 (0,57-1,71)	0,978
Tabaquismo activo	1,7 (1,01-2,9)	0,044	1,50 (0,72-3,1)	0,255
Alcohol (> 80 g/día)	4,0 (1,95-7,9)	< 0,001		
Obesidad			2,6 (1,49-4,3)	< 0,001
HTA			1,65 (1,0-2,8)	0,054
Cardiopatía crónica	1,44 (0,99-2,1)	0,053	2,3 (1,26-4,1)	0,002
Enfermedad renal crónica			2,3 (1,26-4,1)	0,005
Tratamiento estatinas	1,04 (0,71-1,51)	0,815	0,64 (0,38-1,05)	0,085
ECV ingreso			1,81 (0,93-3,3)	0,064
Modelo 2.				
Sepsis	2,1 (1,07-4,5)	0,044	1,20 (0,57-2,9)	0,653
Gravedad			0,73 (0,42-1,21)	0,241
Shock séptico	2,9 (1,77-4,9)	0,021	11,3 (2,35-204)	0,018
PSI 3 vs. < 3	5,8 (2,07-24,5)	0,004	24 (5,1-429)	0,002
PSI 4 vs. < 3	8,9 (3,27-37,2)	< 0,001	29,4 (5,8-536)	0,001
PSI 5 vs. < 3	21,2 (7,42-89,5)	< 0,001	1,02 (1,01-1,02)	< 0,001
Modelo 3.				
Etiología				
Neumococo	1,62 (1,11-2,3)	0,011	0,72 (0,42-1,19)	0,218
ENI	1,13 (0,66-1,89)	0,629	0,75 (0,27-1,80)	0,553
Neumonía mixta	1,15 (0,57-2,2)	0,677	0,85 (0,27-2,1)	0,76
Virus	1,02 (0,42-2,2)	0,952	1,42 (0,55-3,2)	0,42

ACV: accidente cerebrovascular; ECV: eventos cardiovasculares; ENI: enfermedad neumocócica invasiva; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; OR: *odds ratio*; PSI: *Pneumonia Severity Index*.

Variables independientes incluidas. Modelo 1: edad > 65 años, sexo femenino, tabaquismo activo, exfumador, consumo de alcohol (> 80 g/día), HTA sistémica, obesidad, diabetes, cardiopatía crónica, ACV, enfermedad renal crónica, tratamiento aspirina, tratamiento estatinas, ECV en el ingreso por NAC. Modelo 2: sepsis, shock séptico, PaO₂/FiO₂ < 250 mmHg, PSI analizada como variable cuantitativa ordinal (grados 3, 4 y 5 frente a < 3) y además como variable cuantitativa continua (puntuación) en el modelo de ECV tardíos. Modelo 3: neumococo, ENI, etiología vírica y etiología mixta.

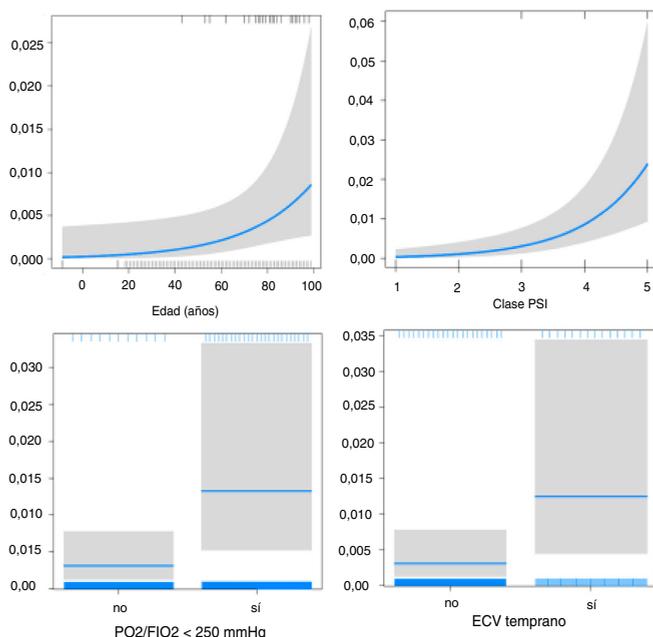


Figura 3. Probabilidad de muerte tardía asociada a la edad, clase funcional PSI, hipoxemia severa y ECV tempranos. ECV: eventos cardiovasculares; PSI: *Pneumonia Severity Index*.

Tabla 4
Modelos de las variables seleccionadas y mortalidad temprana y tardía

Variable	Mortalidad temprana		Mortalidad tardía	
	OR (IC)	p	OR (IC)	p
Edad > 65 años	1,03 (1,01-1,06)	0,001	1,03 (1,00-1,07)	0,037
PSI puntuación	2,6 (1,8-3,7)	<0,001	2,8 (1,6-5,2)	<0,001
PaO ₂ /FIO ₂ < 250 mmHg	4,4 (2,6-7,8)	<0,001	4,3 (2,01-9,8)	<0,001
ECV durante el ingreso	2,4 (1,3-4,1)	0,003		
ECV temprano			4,0 (1,8-8,5)	<0,001

ECV: eventos cardiovasculares; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; PSI: *Pneumonia Severity Index*.

Variables independientes: edad mayor de 65 años, PSI puntuación, PaO₂/FIO₂ < 250 mmHg, ECV durante el ingreso inicial para mortalidad temprana y ECV tempranos para la mortalidad tardía.

y tras este. En pacientes que ya presentan factores de riesgo cardiovascular, es posible que un incremento sobre el daño endotelial y desestabilización de la placa de ateroma ya existente, la persistencia de inflamación sistémica²¹ y la hipoxemia conduzcan a la progresión de la enfermedad concomitante^{22,23}. Aunque nuestros hallazgos confirman que la comorbilidad aumenta el riesgo de ECV, es importante destacar que el 60% de los pacientes que desarrollaron ECV tempranos y el 45% tardíos, no tenían antecedentes conocidos de cardiopatía. Es posible que estos pacientes ya presentaran enfermedad subclínica y la NAC fuera crucial en el deterioro y agravamiento de la misma²³, motivo por el que algunos autores la consideran *per se* un factor de riesgo cardiovascular^{6,24}.

La gravedad en la presentación de la NAC también se asocia a mayor riesgo de ECV, con una *odds ratio* (OR) que va en aumento progresivo con la puntuación del PSI⁶. Durante la sepsis, que ocurre en el 40% de los pacientes hospitalizados²⁵ y en la NAC grave, hay una mayor producción de citocinas inflamatorias y daño^{10,11,26,27} de duración desconocida. La persistencia de un cierto grado de inflamación y/o estado protrombótico observada tras el alta^{21,28} podría influir en el desarrollo de ECV tardíos. En nuestro estudio, el efecto de la gravedad medida por PSI ha tenido mayor OR que la sepsis

grave al ingreso para los ECV tardíos. Esto puede explicarse porque el PSI cuantifica, además de la gravedad, la edad y variables de comorbilidad del paciente —insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica— que también incrementan la probabilidad de desarrollar ECV a largo plazo.

S. pneumoniae fue el agente etiológico más frecuente en la cohorte (66%), y hasta el 75% en el subgrupo con ECV. En los 688 pacientes con NAC neumocócica la incidencia de ECV fue del 12,5%, prácticamente el doble respecto a otras etiologías, siendo todavía mayor (17,7%) en pacientes con ENI. El estudio multivariado mostró que este microorganismo tiene un efecto independiente cuando se compara con otras etiologías. De hecho, en modelos animales se ha demostrado el daño directo de *S pneumoniae* sobre el miocardio, con producción de necrosis y de fibrosis posterior¹³, así como la capacidad de replicarse en el interior de macrófagos generando un reservorio²⁹, que si no se erradica puede contribuir a mantener un estado proinflamatorio y protrombótico, favoreciendo los ECV a largo plazo³⁰.

La mortalidad total durante el seguimiento de la cohorte se aproximó al 10% (5% a los 30 días), lo que es explicado por el perfil de pacientes incluidos, con un 10,2% de pacientes con ingreso inicial en

UCI, exclusión de inmunodeprimidos y de aquellos con limitación de esfuerzo terapéutico o evento terminal. En contraste, la mortalidad total en el subgrupo de pacientes con ECV fue del 22%. Este subgrupo presentó el doble de mortalidad temprana y casi 4 veces más mortalidad tardía respecto a aquellos pacientes que no desarrollaron ECV, tras ajustar por edad y gravedad. Hasta el 16% de la mortalidad anual fue secundaria a algún ECV, produciéndose la mayoría entre el primer mes hasta el año (11%), lo que corrobora su impacto en la mortalidad tras el alta^{6,26,31}.

Como limitaciones encontramos la posible infraestimación de ECV posteriores al día 30; cuando no se realizan controles presenciales. No obstante, se realizó una doble búsqueda telefónica y de seguimiento de la historia clínica electrónica (tanto hospitalaria como de atención primaria). Debido a la ausencia de estudio sistemático de virus, la posible asociación de ECV con neumonía vírica, etiología relacionada con riesgo cardiovascular y daño miocárdico^{32,33}, no pudo ser demostrada.

Conclusiones

Nuestro estudio muestra que la aparición de complicaciones cardiovasculares es alta en población con NAC hospitalizada, siendo más frecuente en los primeros 30 días. Además de accidentes vasculares isquémicos, es destacable el aumento de arritmias y de insuficiencia cardiaca, principal causa de muerte secundaria a ECV en nuestro estudio. Conocer los factores asociados al desarrollo de complicaciones cardiovasculares, relativos al huésped (edad, tabaquismo y cardiopatía crónica), a la gravedad inicial de la neumonía y al microorganismo causal (*S. pneumoniae*), pueden ser útiles para realizar búsqueda activa y diagnóstico precoz de las mismas. Por último, establecer estrategias de prevención cardiovascular durante y después del episodio de neumonía, y el diseño de futuros estudios de intervención con tratamientos para reducir ECV, es crucial para disminuir la morbimortalidad asociada a la NAC.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III a través del Proyecto PI13/00583 (Co-funded by European Regional Development Fund/European Social Fund. «Investing in your future») [PI13/00583] y por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica [PIL de infecciones respiratoria 166/2013].

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer al grupo NEUMONAC, Luz Mimiela, Alexandra Gimeno, Alba Piro y al estadístico Antonio José Cañada su apoyo y dedicación en el proyecto.

Anexo. Grupo NEUMONAC

Pedro Pablo España, Ane Uranga Echeverría (Hospital de Galdakao, Galdakao); Luis Borderías, Elena Briz Muñoz (Hospital San Jorge, Huesca); Olga Rajas (Hospital La Princesa, Madrid); Jordi Almirall, Mari Carmen de la Torre Terron, Ramon Boixeda Viu (Hospital de Mataró, Mataró); Rafael Zalacain (Hospital de Cruces, Bilbao); Montserrat Vendrell, Montserrat Motjé (Hospital Josep Trueta, Girona); Salvador Bello (Hospital Miguel Servet, Zaragoza); Isabel Mir, Antonio Payeras Cifre (Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca); Concepción Morales (Hospital Virgen de las Nieves,

Granada); Luis Molinos (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo); Ricard Ferrer (Hospital Mutua Terrasa, Terrasa); M. Luisa Briones (Hospital Clínico Universitario, Valencia); Rosa Malo (Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda) Raúl Méndez, Rosario Menéndez, Irene Aldás (Hospital La Fe), Antoni Torres, Rosalén Amaro (Hospital Clínic, Barcelona).

Bibliografía

1. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, Cameron DW, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med.* 2011;8:e1001048.
2. Yende S, Linde-Zwirble W, Mayr F, Weissfeld LA, Reis S, Angus DC. Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1065-74. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201307-1321OC>.
3. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F, et al. Community-Acquired Pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:499-567.
4. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with CAP. *Clin Infect Dis.* 2003;12:1617-24. <http://dx.doi.org/10.1086/379712>.
5. Bordon J, Wiemken T, Peyrani P, Paz ML, Gnoni M, Cabral P, et al. Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2010;138:279-83.
6. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2015;313:264-74.
7. Aliberti S, Ramirez J. Cardiac diseases complicating community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27:295-301.
8. 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;64:1486-93.
9. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. The role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:83-92.
10. Singanayagam A, Singanayagam A, Elder DH, Chalmers JD. Is CAP an independent risk factor for cardiovascular disease? *Eur Respir J.* 2012;39:187-96.
11. Van Eeden S, Leipsic J, Paul Man SF, Sin DD. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:11-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201203-0455PP>.
12. Peyrani P, Ramirez J. What is the association of cardiovascular events with clinical failure in patients with community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27:205-10.
13. 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;196:609-20.
14. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:154-60.
15. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.
16. Levy MM, Fink MO, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29:530-8.
17. Welte T, Pletz M. Pneumonia and the risk of cardiovascular death time to change our strategy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:541-3.
18. Menéndez R, Méndez R, Aldás I, Reyes S, Gonzalez-Jimenez P, Palo España P, et al. Community-acquired pneumonia patients at-risk for early and long-term cardiovascular events are identified by cardiac biomarkers. *Chest.* 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.040>.
19. Sibila O, Rodrigo-Troyano A, Torres A. Nonantibiotic adjunctive therapies for community-acquired pneumonia (corticosteroids and beyond): where are we with them? *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37:913-22.
20. Grudzinska FS, Dosanjh DP, Parekh D, Dancer RC, Patel J, Nightingale P, et al. Statin therapy in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Med (Lond).* 2017;17:403-7.
21. Yende S, D'Angelo G, Mayr F, Kellum JA, Weissfeld L, Kaynar AM, et al. Elevated hemostasis markers after pneumonia increases one-year risk of all-cause and cardiovascular deaths. *PLoS One.* 2011;6:e22847.
22. De la Cruz CS, Wunderink RG, Christiani DC, Cormier SA, Crothers K, Doerschuk CM, et al. Future research directions in pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:256-63.
23. Quinton LJ, Walkey AJ, Mizerger JP. Integrative physiology of pneumonia. *Physiol Rev.* 2018;98:1417-64.
24. Corrales-Medina VF, Taljaard M, Yende S, Kronmal R, Dwivedi G, Newman AB, et al. Intermediate and long-term risk of new-onset heart failure after hospitalization for pneumonia in elderly adults. *Am Heart J.* 2015;170:306-12.
25. Menéndez R, Montull B, Reyes S, Amara-Elori I, Zalacain R, Capelastegui A, et al. Pneumonia presenting with organ dysfunctions: Causative microorganisms, host factors and outcome. *J Infect.* 2016;73:419-26.
26. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence,

- timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012;125:773–81.
27. Feldman C, Anderson R. Community-acquired pneumonia: pathogenesis of acute cardiac events and potential adjunctive therapies. *Chest*. 2015;148:523–32.
28. Mankowski RT, Yende S, Angus DC. Long-term impact of sepsis on cardiovascular health. *Intensive Care Med*. 2019;45:78–81. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5173-1>.
29. Ercoli G, Fernandez VE, Chung WY, Wanford JJ, Thomson S, Bayliss CD, et al. Intracellular replication of *Streptococcus pneumoniae* inside splenic macrophages serves as a reservoir for septicemia. *Nat Microbiol*. 2018;4:62–70.
30. Felman C, Normak S, Henriques-Normark B, Anderson R. Pathogenesis and prevention of risk of cardiovascular events in patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2019;285:635–52. <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12875>.
31. 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;116:647–51.
32. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute infection and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;380:171–6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1808137>.
33. Warren-Gash C, Blackburn R, Withaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018;51:1701794.

