

Infección aguda e infarto de miocardio

En las últimas décadas se conoció que las infecciones bacterianas y virales agudas se asocian con aumento del riesgo de infarto de miocardio. En este artículo se examinan los mecanismos que podrían explicar esta asociación

Resumen

- Las infecciones bacterianas y virales agudas se asocian con aumento del riesgo de infarto de miocardio. El aumento de este riesgo a corto plazo se asocia con la gripe, la neumonía, la bronquitis aguda y otras infecciones respiratorias y también con infección urinaria y bacteriemia.
- El riesgo de infarto de miocardio asociado con neumonía alcanza su máximo al inicio de la infección y es proporcional a la gravedad de la enfermedad.
- La asociación entre infecciones agudas y aumento del riesgo de infarto de miocardio persiste más allá del corto periodo postinfección.
- Mecanismos posibles. Las placas ateroscleróticas contienen células inflamatorias. La infección en otra parte del cuerpo genera citocinas inflamatorias circulantes.
- Las células inflamatorias dentro de la placa aumentan las proteínas de respuesta del huésped que pueden activar las células inflamatorias de las placas ateroscleróticas y desestabilizar las placas.
- A fin de mitigar el riesgo de infarto de miocardio posinfección los médicos deben tener presente que el riesgo del mismo aumenta durante y después de infecciones agudas y no descartar la importancia del aumento de los valores de troponina.

Hasta principios del siglo XX la expectativa de vida era de menos de 50 años y las infecciones solían ser mortales. Fue solo más tarde que los seres humanos comenzaron a vivir lo suficiente como para que aparecieran las enfermedades cardiovasculares y que gracias a la antibioticoterapia la norma fue sobrevivir a las infecciones.

Además, en los últimos 50 años se crearon técnicas sofisticadas para evaluar el daño miocárdico. Por lo tanto no es sorprendente que la asociación entre las infecciones agudas y el infarto de miocardio se reconociera recién en las últimas décadas.

En este artículo se analizará la evidencia de que las infecciones bacterianas y virales agudas se asocian con aumento del riesgo de infarto de miocardio en el corto, intermedio y largo plazo y se examinarán los mecanismos que podrían explicar esta asociación.

Riesgo a corto plazo de infarto de miocardio asociado con las infecciones agudas

El aumento del riesgo a corto plazo de infarto de miocardio se mencionó asociado con **la gripe, la neumonía, la bronquitis aguda** y otras infecciones respiratorias. Un estudio reciente mostró el aumento del riesgo de infarto de miocardio durante la semana posterior a la infección confirmada por laboratorio con el virus de la gripe, el virus sincicial respiratorio u otros virus respiratorios.

En una serie retrospectiva de casos y ulteriormente en un estudio prospectivo, Musher (uno de los autores de este artículo) y colegas hallaron una tasa de infarto de miocardio del 7 - 8% entre pacientes hospitalizados por neumonía neumocócica.

La asociación entre neumonía e infarto de miocardio se confirmó en pacientes con neumonía por *Haemophilus influenzae* y en aquellos con neumonía por cualquier causa. El riesgo de infarto de miocardio asociado con neumonía alcanza su máximo al inicio de la infección y es proporcional a la gravedad de la enfermedad.

Una serie de casos controlados por los mismos pacientes mostró un aumento notable del riesgo de infarto de miocardio durante los 15 días posteriores a la hospitalización debida a neumonía bacteriana aguda. El

aumento del riesgo a corto plazo de infarto de miocardio también se mencionó asociado con infección urinaria y bacteriemia.

Riesgo alejado de infarto de miocardio tras infecciones agudas

La asociación entre infecciones agudas y aumento del riesgo de infarto de miocardio persiste más allá del corto periodo postinfección. Entre los pacientes con infección respiratoria leve o infección urinaria, el riesgo de infarto de miocardio vuelve a la situación inicial varios meses después de la resolución de la infección.

Entre los pacientes con neumonía, el riesgo también disminuye con el tiempo, pero sigue superando al riesgo previo a la infección hasta 10 años después de la misma.

El riesgo de infarto de miocardio tras la **bacteriemia o la sepsis** también disminuye lentamente después de una infección aguda. El aumento del riesgo de infarto de miocardio, ya sea a corto o a largo plazo, es proporcional a la gravedad de la infección.

Mecanismos posibles

La fuerza y la característica temporal de la asociación entre las infecciones agudas y el aumento del riesgo de infarto de miocardio sugieren una relación causal.

Debido a que la asociación se halló con diversos microorganismos (virales y bacterianos) y lugares de infección y a que la asociación es más fuerte y duradera cuanto más grave es la infección, es probable que la infección y la respuesta del huésped sean determinantes importantes en esta relación.

El **infarto de miocardio tipo 1** se define como isquemia miocárdica causada por oclusión coronaria aguda relacionada con la ruptura de la

placa aterosclerótica y trombosis superpuesta. Las placas ateroscleróticas contienen células inflamatorias.

La infección en otra parte del cuerpo genera citocinas inflamatorias circulantes, como las interleucinas 1, 6, y 8 y el factor α de necrosis tumoral, que pueden activar las células inflamatorias de las placas ateroscleróticas. Estudios en animales y estudios de autopsias en seres humanos mostraron que la actividad inflamatoria en las placas ateromatosas aumenta después de un estímulo infeccioso.

Las células inflamatorias dentro de la placa aumentan las proteínas de respuesta del huésped, entre ellas las metaloproteinasas y las peptidasas y promueven un estallido oxidativo. Todo esto contribuye a desestabilizar las placas.

El **estado protrombótico, procoagulante** asociado con la infección aguda aumenta más el riesgo de trombosis coronaria en los sitios de ruptura de la placa.

Contribuyen a la trombosis coronaria:

- La producción de trampas extracelulares de neutrófilos a partir de los neutrófilos intraplaca y los neutrófilos circulantes.
- El aumento de la actividad plaquetaria.
- El aumento de la generación de procoagulantes como el factor tisular.
- La alteración de la fibrinólisis.
- La alteración de la función anticoagulante del endotelio.
- La infección por el virus de la gripe y otros virus respiratorios se asocia con la expresión de genes que se han vinculado con la activación plaquetaria y el riesgo de infarto de miocardio.
- Los pacientes con neumonía complicada por infarto de miocardio tienen niveles significativamente mayores de activación plaquetaria y síntesis de tromboxano que los pacientes con neumonía no complicada por infarto de miocardio.

El aumento de la actividad inflamatoria sistémica e intraplaca, la hipercoagulabilidad y la disfunción plaquetaria y endotelial persisten más allá de la resolución clínica de la infección aguda.

El **infarto de miocardio tipo 2** se produce cuando las demandas metabólicas de las células miocárdicas superan la capacidad de la sangre de proveer oxígeno a las células, fenómeno llamado “isquemia por demanda”. La inflamación y la fiebre aumentan las necesidades metabólicas de los tejidos periféricos y los órganos.

El aumento de la frecuencia cardíaca que se produce acorta el tiempo de llenado durante la diástole y compromete así la perfusión coronaria, producida principalmente en esta parte del ciclo cardíaco. En los ancianos, este desequilibrio cardiometabólico puede ser mayor debido a la estenosis coronaria por placas crónicas y posiblemente por la vasoconstricción inducida por toxinas.

Si la infección es **neumonía**, los valores de oxígeno sanguíneo pueden descender debido a los defectos en la ventilación–perfusión, limitando así más el aporte de oxígeno al miocardio. Si se produce shock séptico, el efecto adverso sobre el aporte de sangre a las coronarias es notable.

Patrón temporal de riesgo cardiovascular después del inicio de la infección aguda.

La **isquemia por demanda** explicaría solo una pequeña proporción de episodios de infarto de miocardio relacionados con infección que suceden en el período inmediato pos infección y ninguno más allá de ese período.

Estudios en animales sugieren otro mecanismo por el que la infección puede afectar la función cardíaca. La bacteriemia neumocócica inducida

en ellos causó lesiones cardíacas caracterizadas por formación de vacuolas y pérdida de miocitos sin acumulación de células inflamatorias.

Estos cambios se asocian con aumento de los valores de troponina, arritmias y alteraciones del ECG. En ratones infectados con el virus de la gripe se halló destrucción miocárdica en lugar de inflamación.

Los focos de lesión miocárdica no afectan las arterias coronarias, pero pueden empeorar el daño miocárdico en el contexto del infarto de miocardio y pueden contribuir a arritmias e insuficiencia cardíaca nueva o empeorar la existente, como sucede en pacientes con neumonía.

Por último, la **tormenta de citocinas**, que tiene efectos generalizados, entre ellos la inhibición del empleo de oxígeno por las mitocondrias, contribuye a la insuficiencia cardíaca aguda en pacientes con sepsis, incluso en adultos jóvenes que no tienen factores de riesgo cardíaco o alteraciones de las arterias coronarias.

Características presentes en el momento de la afectación cardíaca en la infección aguda Se muestra una placa vulnerable (fibroateroma de casquillo delgado) durante la infección temprana antes del desarrollo del infarto de miocardio. Los lípidos ya se han acumulado en la pared de la arteria coronaria, con adelgazamiento de la membrana elástica interna, alteración de las células de la íntima y del músculo liso y deposición de fibrina. También están presentes macrófagos espumosos, linfocitos T, metaloproteinasas, peptidasas y trampas extracelulares de neutrófilos. En el lumen se encuentran las citoquinas inflamatorias, que incluyen el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y las interleucinas 1, 6 y 8, que resultan de la sepsis en otras partes del cuerpo.

Vacunación

Un metaanálisis de cinco estudios aleatorizados mostró que el riesgo de episodios cardiovasculares fue el 36% menor entre los adultos que habían recibido la **vacuna antigripal** que entre los no vacunados. El beneficio fue mayor aún cuando el análisis se efectuó solo entre quienes sufrían enfermedad coronaria. En cambio los datos sobre el efecto de la vacunación antineumocócica sobre el riesgo cardiovascular son limitados.

Un metaanálisis de ocho estudios de observación mostró que el riesgo de infarto de miocardio fue el 17% menor entre los pacientes de 65 o más años que habían recibido esta vacuna que entre quienes no habían sido vacunados. La falta de un efecto más importante quizás refleje la menor prevalencia de neumonía neumocócica en las últimas décadas.

Resumen

A fin de mitigar el riesgo de infarto de miocardio posinfección los médicos deben tener presente que el riesgo del mismo aumenta durante y después de infecciones agudas y no descartar la importancia del aumento de los valores de troponina.

Entre los pacientes con infección aguda que reciben estatinas y aspirina, se deben continuar estos medicamentos o se los puede iniciar si no hay contraindicaciones.

Directivas a futuro

Una cuestión a investigar es si las estatinas y los fármacos que inhiben la activación plaquetaria son útiles para todos los pacientes con infección aguda, incluso aquellos que no tienen indicaciones clínicas para estos tratamientos.

Estudios de observación mostraron menos riesgo de infarto de miocardio pos neumonía entre los pacientes que estaban recibiendo glucocorticoides

y bloqueantes de la angiotensina que entre quienes no los estaban recibiendo.

El riesgo del 7 - 8% de infarto de miocardio entre pacientes hospitalizados por neumonía es suficiente para efectuar estudios prospectivos de estos fármacos a fin de prevenir el infarto de miocardio.

Asimismo, el empleo de estatinas y otros antiinflamatorios, incluso sin indicación específica, se podría estudiar en pacientes que se consideran de alto riesgo debido a sus puntajes de Framingham o a la presencia de infección grave.

El empleo de esta profilaxis también se podría estudiar en pacientes con sepsis por cualquier causa.

Por último, debido a que el riesgo de otros episodios cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca, arritmias y accidentes cerebrovasculares, también aumenta tras la infección aguda, es necesario caracterizar los mecanismos responsables de estas asociaciones.

Esto es especialmente importante en caso de insuficiencia cardíaca, porque tras una neumonía el riesgo de agravación de la insuficiencia cardíaca es aún mayor que el riesgo de infarto de miocardio.

El conocimiento integrado del interjuego entre las infecciones agudas y el sistema cardiovascular sería importante para disminuir el riesgo de infarto de miocardio y otros episodios cardiovasculares tras las infecciones agudas