

**MODELLI DI MALATTIA**

# POLMONITE ED EVENTI CARDIOVASCOLARI: ASSOCIAZIONE PATOGENETICA O MERA CASUALITÀ? Pneumonia and cardiovascular events: pathogenetic or random association?

**FRANCESCO GIULIO ROMITI, ELISA MANZINI, ROBERTO CANGEMI***Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Roma "La Sapienza"***SUMMARY**

Community acquired pneumonia (CAP) is one of the main causes of hospital admissions and mortality worldwide, with a greater incidence in the elderly population. An increasing number of evidence have shown a close relationship between the onset of lung infection and the increased risk of developing cardiovascular events with respect to the general population. The purpose of this review is to present the evidence currently available, with an in-depth study of the physiopathological mechanisms underlying this phenomenon and the possible therapeutic options.

**Key words:** *Pneumonia (CAP); Cardiovascular risk; Acute coronary syndrome, Cardiovascular mortality.*

**Introduzione**

La Polmonite Comunitaria (CAP) rappresenta, a tutt'oggi, una delle principali sfide sanitarie in termini di mortalità, ricoveri ospedalieri e costi a livello mondiale. In accordo con i dati del *Global Burden*

*Disease Study*, nel 2013 le infezioni delle vie respiratorie inferiori (di cui la CAP rappresenta la principale entità) risultavano essere tra le principali cause di morte a livello globale; la prima nei paesi in via di sviluppo (1). In Europa, la CAP colpisce annualmente circa un adulto ogni 1.000, tuttavia l'incidenza annuale della CAP aumenta progressivamente con l'età, fino ad arrivare a 14 ogni 1.000 negli adulti che hanno superato i 65 anni (2). La popolazione anziana di per sé è inoltre particolarmente a rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (3-5), che rappresentano infatti la prima causa di morte nei paesi

*Indirizzo per la corrispondenza*

Roberto Cangemi,  
I Clinica Medica,  
Dipartimento di Medicina Interna  
e Specialità Mediche,  
Sapienza, Università di Roma  
Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma  
E-mail: roberto.cangemi@uniroma1.it

industrializzati (1). L'età e le comorbidità aumentano il rischio di morte associato alla CAP: il 90% delle morti per polmonite avvengono infatti in soggetti di età superiore ai 65 anni (2). Recentemente, numerosi studi epidemiologici hanno mostrato come dopo una polmonite vi sia un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, con conseguente aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare, sia nel breve che nel lungo periodo che segue l'evento infettivo. Nell'ottica della gestione clinica della CAP risulta quindi fondamentale la comprensione dei meccanismi alla base di quest'associazione, e dell'impatto che essa esercita sulla prognosi a breve e a lungo termine. Lo scopo di questa revisione della letteratura è presentare le evidenze attualmente presenti sul rapporto tra CAP e malattie cardiovascolari, fornendo un *excursus* dei possibili meccanismi patogenetici alla base dell'interrelazione fra CAP e mortalità cardiovascolare.

### **Associazione fra CAP e eventi cardiovascolari avversi**

Nel corso degli anni, numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato la presenza di un'associazione tra l'insorgenza di CAP e lo sviluppo di eventi cardiovascolari avversi, quali l'infarto del miocardio, lo stroke, lo scompenso cardiaco e l'insorgenza di nuove aritmie come la fibrillazione atriale. In passato l'esistenza di una associazione tra le infezioni delle basse vie respiratorie e le malattie cardiovascolari era stata ipotizzata anche sulla base di studi che dimostravano come la vaccinazione anti-influenzale fosse associata ad una riduzione del rischio di ospedalizzazione per polmonite, di malattie cardio- e cerebrovascolari, e di mortalità cardiovascolare durante le stagioni invernali nei soggetti anziani (6).

Già nel 2011, un'importante revisione sistematica della letteratura, basata su 25 studi osservazionali, sottolineava come l'insorgenza di complicanze cardiovascolari riguardasse una quota significativa di pazienti con CAP (7): in particolare, l'incidenza di scompenso cardiaco e sindromi coronariche acute si attestava, rispettivamente, al 14,1% e al 5,3%.

Nel 2012 veniva pubblicato un lavoro multicentrico osservazionale che aveva l'obiettivo specifico di valutare il tipo di complicanze cardiovascolari durante la fase acuta della CAP. In questo studio erano stati valutati 2.287 pazienti, di cui 1.343 ospedalizzati e 944 ambulatoriali (8). In questa coorte l'incidenza di complicanze cardiovascolari era del 26,7% nei pazienti ospedalizzati e del 2,1% nei pazienti che non avevano necessitato ospedalizzazione (ambulatoriali). In questa casistica l'evento più frequente era lo scompenso cardiaco, mentre l'incidenza di infarto era del 3,1%, dato simile al 5-10% precedentemente riportato in letteratura (7, 9-11). Più recentemente, uno studio prospettico in cui la troponina T ad alta sensibilità veniva analizzata ogni 12 ore in pazienti ospedalizzati per CAP (12), mostrava che in oltre il 50% dei pazienti vi era un aumento delle troponine durante il ricovero, che poteva essere isolato od associato ad un vero e proprio infarto acuto del miocardio (IMA) (in circa il 12% dei pazienti). La maggioranza degli IMA erano NSTEMI spesso non accompagnati a dolore precordiale, ma evidenziati dal movimento di troponine, da sintomi quali una dispnea improvvisa, dall'ECG e dalle indagini di *imaging*. Questo studio ipotizzava quindi la necessità di una maggior accuratezza nella ricerca del danno miocardico, che altrimenti poteva risultare sottostimato nei pazienti ospedalizzati per CAP. Infine, un recentissimo studio multicentrico condotto su oltre

1.100 pazienti ha riscontrato un tasso di complicanze cardiovascolari intraospedaliere superiore al 30% (per la maggior parte nuovi episodi di scompenso cardiaco o un peggioramento di uno scompenso preesistente, ma la fibrillazione atriale in oltre il 10% dei casi od un IMA nel 10%, *Figura 1*) (13). L'insorgenza di un evento cardiovascolare durante il ricovero per polmonite risultava essere associata a un rischio di mortalità a breve termine (entro 30 giorni dall'ospedalizzazione) 5 volte superiore (13), sottolineando l'importanza prognostica di tali complicanze.

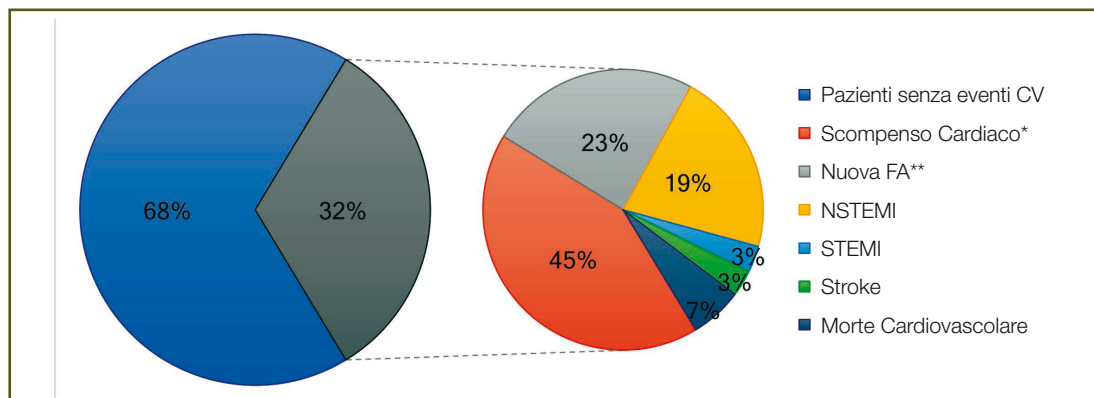
Nei diversi studi emerge inoltre che i pazienti a rischio di eventi cardiovascolari intercorrente tendono ad essere più anziani e con un maggior tasso di comorbidità rispetto ai controlli (8, 13). L'insieme di queste evidenze dovrebbe quindi servire a creare una maggiore attenzione relativamente alla diagnosi e al trattamento delle possibili complicanze cardiovascolari nella gestione del paziente affetto da CAP, e in particolar modo nei soggetti di età avanzata con comorbidità.

Dal punto di vista cronologico, il rischio di sviluppare patologia cardiovascolare ri-

sulta essere massimo nelle prime ore successive alla diagnosi di polmonite, con oltre la metà degli eventi registrati nel corso delle prime 24 ore, e circa il 90% durante la prima settimana (8).

Nonostante la concentrazione degli eventi cardiovascolari sia massima nel breve periodo, un recente studio retrospettivo ha tuttavia dimostrato come il rischio cardiovascolare si mantenesse più elevato rispetto alla popolazione generale anche a distanza di anni dall'episodio infettivo (14), suggerendo quindi che la CAP possa agire come fattore di rischio anche in seguito alla sua completa e piena risoluzione clinica.

Tale concetto ha trovato ulteriore conferma in un vasto studio prospettico, in cui i pazienti con CAP risultavano avere un maggior rischio di sviluppare scompenso cardiaco lungo un follow-up di circa 10 anni (15); anche la mortalità cardiovascolare risultava essere maggiormente elevata a distanza di mesi dall'episodio infettivo (16, 17). Infine uno studio prospettico ha mostrato come i pazienti che sperimentavano complicanze cardiovascolari durante il ricovero fossero a maggior rischio di



**Figura 1** - Eventi cardiovascolari intraospedalieri. Frequenza e tipologia di eventi cardiovascolari intraospedalieri in pazienti affetti da CAP.

\*Include pazienti con nuovo scompenso cardiaco o aggravamento di scompenso cardiaco isolato.

\*\*Include pazienti con fibrillazione atriale isolata o con fibrillazione atriale e scompenso cardiaco nuovo/aggravato.

Adattato da Violi et al., *Clinical Infectious Diseases*, 2017.

morbilità e mortalità cardiovascolare nel follow-up a lungo termine (18).

L'insieme di queste nuove evidenze ha portato alcuni ricercatori a considerare l'episodio di CAP come un vero e proprio fattore di rischio cardiovascolare (19), focalizzando l'attenzione sulla comprensione dei meccanismi fisiopatologici e delle relative implicazioni terapeutiche.

### Meccanismi patogenetici

#### *Eventi cardiovascolari a breve termine*

I meccanismi patogenetici alla base dell'associazione tra CAP e sviluppo di eventi cardiovascolari a breve termine sono meglio caratterizzati rispetto a quelli che sottendono lo sviluppo di patologia cardiaca nel lungo periodo. Un'elegante revisione della letteratura ha raccolto e presentato numerose evidenze a favore di un nesso di causalità fra episodio infettivo polmonare e sviluppo di sindrome coronarica acuta (20). L'episodio infettivo, infatti, sarebbe in grado di causare alterazioni del sistema cardiovascolare in grado di spiegare, almeno parzialmente, la maggiore incidenza di fenomeni avversi nel breve termine. Lo stato infiammatorio promosso dalla CAP giocherebbe un ruolo importante nel promuovere lo sviluppo di patologia coronarica, inducendo uno stato protrombotico e di iperattivazione piastrinica in grado di promuovere la formazione di trombi. In pazienti con CAP e concomitante infarto miocardico, infatti, è stata dimostrata la presenza di livelli maggiormente elevati di alcuni marker di attivazione piastrinica, tra cui P-selectina e Trombossano B2 (12), nonché una maggiore aggregazione piastrinica *in vivo* (12, 21). L'iperattività piastrinica potrebbe derivare da una diretta interazione con i patogeni coinvolti nel processo infettivo (22, 23): lo *Streptococcus Pneumoniae* - una delle

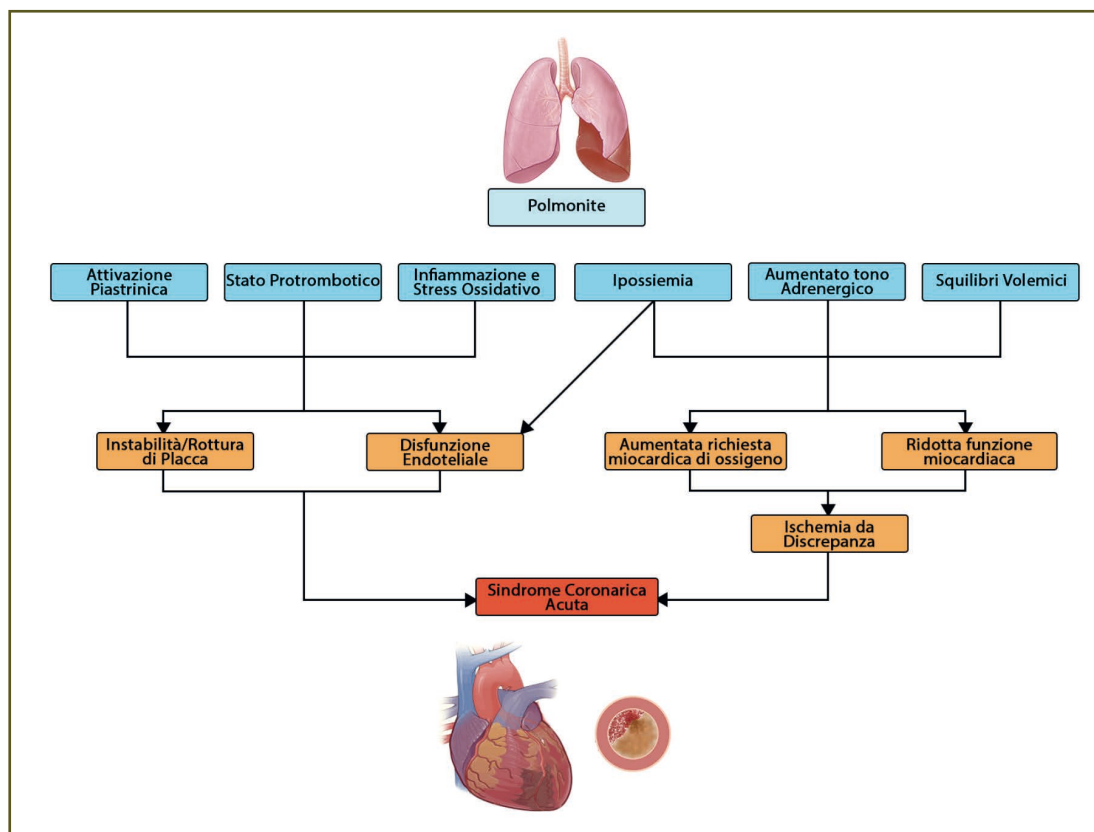
specie batteriche maggiormente coinvolte nell'insorgenza di CAP (24) - è, ad esempio, ritenuto essere in grado di attivare direttamente le piastrine (25-27), e un numero crescente di evidenze ha recentemente sottolineato un possibile meccanismo di attivazione piastrinica mediato dal Lipopolisaccaride, componente della parete delle specie batteriche gram negative (28), anche in contesti clinici differenti dalla patologia infettiva polmonare (29).

Allo stato di iperattivazione piastrinica si aggiungerebbe anche un certo grado di disfunzione endoteliale, a sua volta causata dall'ambiente citochinico, promosso dalla patologia infettiva. La disfunzione endoteliale è frequentemente riscontrata in patologie infettive gravi e nella sepsi (30, 31), e alcune evidenze hanno dimostrato come il riscontro di livelli aumentati di alcuni marker di attivazione endoteliale sia correlato a una prognosi negativa in corso di CAP (32, 33). Anche lo stress ossidativo è stato messo in relazione con lo sviluppo di alterazione dell'endotelio (34); l'aumentata attività della NADPH Ossidasi (NOX), enzima implicato nella generazione di radicali liberi dell'ossigeno (35), è stata inoltre associata al danno miocardico, valutato tramite l'aumento della Troponina T (36), e all'insorgenza di fibrillazione atriale (37), suggerendo che lo stress ossidativo potrebbe rappresentare un meccanismo comune alla base delle complicanze cardiovascolari nei pazienti affetti da CAP. Concorrerebbero a promuovere lo sviluppo di patologia coronarica anche l'aumento del tono adrenergico e delle richieste metaboliche tissutali causate dall'infezione, nonché gli squilibri volemici che spesso caratterizzano gli stati infettivi particolarmente gravi (20), configurando il quadro della cosiddetta "ischemia da discrepanza" (Figura 2).

In relazione allo scompenso cardiaco,

lo stato infettivo dettato dalla CAP sarebbe in grado di deprimere direttamente la funzione miocardica, tramite la promozione di un ambiente citochinico sfavorevole e la produzione di sostanze cardiodepressive (38-40). Ciò, unitamente a modificazioni delle resistenze periferiche, esiterebbe in un aumento del postcarico a livello ventricolare sinistro, con conseguenti effetti sulle sezioni destre del cuore e sul grado di ossigenazione del tessuto miocardico (7), cui contribuirebbe anche l'eventuale ipossiemia causata dalla polmonite stessa. Alcuni fra i patogeni comunemente causa di polmonite sono a loro volta in grado di causare miocardite (41) e l'insorgenza di tale complicanza è stata descritta in alcuni casi di CAP (42-44), potendo dunque con-

correre alla depressione della funzione ventricolare in alcuni pazienti. Può condurre allo sviluppo di scompenso cardiaco in questo contesto clinico anche l'insorgenza di aritmie cardiache, specie di tipo tachiaritmico: la fibrillazione atriale è nota da tempo essere associata alla polmonite comunitaria (45) e, insieme allo scompenso cardiaco e alle sindromi coronariche acute, rappresenta una delle principali complicanze cardiovascolari che si riscontrano nei pazienti affetti da CAP. Queste tre patologie, in particolare, possono insorgere indipendentemente l'una dall'altra; spesso, però, contribuiscono a causarsi vicendevolmente, in un *continuum* che porta correttamente a considerarle come parti di una stessa entità patologica (7, 9).



**Figura 2** - Modello fisiopatologico integrato. Meccanismi fisiopatologici alla base dell'interrelazione fra Polmonite e sviluppo di Sindrome Coronarica Acuta.

La conoscenza di questi meccanismi ha permesso di creare ipotesi fisiopatologiche integrate (41) tese all'interpretazione della CAP come fattore causale per lo sviluppo di eventi e mortalità cardiovascolari durante la fase acuta dell'infezione. La comprensione fisiopatologica di tale interrelazione è di fondamentale importanza per lo sviluppo di strumenti prognostici e terapeutici atti all'individuazione e alla gestione del rischio.

#### *Eventi cardiovascolari a lungo termine*

Meno chiari risultano essere i fenomeni fisiopatologici alla base delle complicanze cardiovascolari osservate a lungo termine in pazienti precedentemente affetti da CAP, i cui meccanismi sono stati caratterizzati solo parzialmente. Un possibile ruolo potrebbe essere svolto dal protrarsi dello stato infiammatorio tipico della fase acuta della CAP. In una quota significativa di pazienti con pregressa polmonite, infatti, sembra permanere uno stato di attivazione infiammatoria anche successivamente alla risoluzione clinica (41): sono stati riportati valori di Proteina C Reattiva (PCR, universalmente considerata come marcatore infiammatorio) persistentemente elevati anche a distanza di mesi dall'episodio di CAP (46), e uno stato di infiammazione cronica (come si verifica in corso di malattie infiammatorie croniche o autoimmuni) è stato messo in relazione allo sviluppo di scompenso cardiaco (47) e alla progressione della disfunzione endoteliale (48, 49) e aterosclerosi (50, 51). Gli stessi livelli di PCR sembrano predire lo sviluppo di patologia coronarica ed insufficienza cardiaca, indipendentemente dalla pregressa polmonite (52, 53). Ulteriori studi hanno dimostrato l'associazione fra l'aumento del D-dimero e la mortalità per causa cardiaca nel medio-lungo periodo (54), a sostegno di un possibile ruolo prognostico negativo

dello stato protrombotico già ritenuto responsabile dell'insorgenza di eventi avversi nel breve periodo.

Al persistere di uno stato infiammatorio e protrombotico cronico potrebbe affiancarsi, nella patogenesi degli eventi a lungo termine, la presenza di un danno cardiovascolare subclinico in grado di modificare negativamente la storia dei pazienti con CAP (54). Tale ipotesi è corroborata dal riscontro dell'aumento di alcuni marker di patologia cardiaca, come pro-BNP (55) e Troponina T (12, 55), anche in assenza di conclamata patologia acuta in grado di giustificare la presenza di tali incrementi.

Altre ipotesi includono un effetto protratto dello stato infettivo indotto dalla CAP su miocardio e vasi coronarici; ciò causerebbe una lenta e progressiva depressione della funzione cardiaca, i cui effetti clinicamente significativi comparirebbero solo nel lungo termine. Un interessante studio su modello murino ha dimostrato come, durante gli stati infettivi acuti causati da *Streptococcus Pneumoniae*, i microrganismi riescano ad invadere il miocardio creando dei *foci* infiammatori che persistono anche dopo terapia antibiotica e risoluzione della CAP. Tali lesioni contribuirebbero a mantenere uno stato di infiammazione cronica in grado di provocare una continua perdita di tessuto contrattile: ciò potrebbe condurre, nel lungo periodo, all'insorgenza di scompenso cardiaco (56) e all'aumento dell'incidenza di eventi e morte per cause cardiache.

#### **Possibili approcci terapeutici per la riduzione del rischio cardiovascolare**

In virtù dell'aumentato rischio cardiovascolare a cui i pazienti con CAP sono esposti, un crescente numero di studi ha investigato alcuni possibili approc-



ci terapeutici atti a ridurre la portata di tale rischio e a migliorare quindi la prognosi dei pazienti affetti da polmonite. In virtù del ruolo centrale svolto dall'infiammazione nella patogenesi degli eventi cardiovascolari in questo contesto clinico, grande interesse ha suscitato l'utilizzo delle statine in corso di polmonite. Una metanalisi al riguardo ha dimostrato come l'utilizzo delle statine in corso di CAP fosse associato a una riduzione della mortalità sia a breve che a lungo termine (57); un dato parzialmente confermato da

ulteriori studi (58), tuttavia ancora meritevole di approfondimento in virtù della natura prevalentemente osservazionale degli studi attualmente disponibili. È ragionevole ritenere che il maggior effetto benefico di tale approccio possa riflettersi in una riduzione degli eventi avversi a lungo termine, in virtù dei differenti meccanismi fisiopatologici rispetto alle complicanze a breve termine. L'effetto benefico delle statine in questo contesto, infatti, sarebbe da ascrivere alla capacità di modulare l'espressione citochinica e

### Questionario di auto-apprendimento

- 1) **Qual è la percentuale di infarti miocardici acuti, riportata in letteratura, in corso di polmonite comunitaria?**
  - a) 5-10%
  - b) 10-15%
  - c) 15-20%
  - d) 20-25%
- 2) **In quale momento sussiste il più elevato rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari in corso di polmonite?**
  - a) durante il primo mese
  - b) durante le prime 24 ore
  - c) durante il primo anno
  - d) Il rischio rimane costante per tutto il periodo dall'insorgenza della CAP
- 3) **Per quali di questi enzimi l'aumentata attività è stata associata al danno miocardico?**
  - a) Glutazione reduttasi
  - b) Adenilato Ciclasi
  - c) NADPH Ossidasi (NOX)
  - d) NADPH Deidrogenasi
- 4) **Quale delle seguenti affermazioni è corretta:**
  - a) L'associazione fra rischio cardiovascolare e polmonite sussiste solo nel breve termine
  - b) L'associazione fra rischio cardiovascolare e polmonite sussiste solo nel lungo termine
  - c) L'associazione fra rischio cardiovascolare e polmonite sussiste sia nel breve che nel lungo termine
  - d) L'associazione fra rischio cardiovascolare e polmonite non sussiste né nel breve né nel lungo termine
- 5) **Quali di questi approcci terapeutici è stato studiato in corso di polmonite per la prevenzione degli eventi cardiovascolari avversi?**
  - a) Benzodiazepine
  - b) Statine
  - c) Paracetamolo
  - d) Nessuno dei precedenti

(Risposte: 1a; 2b; 3c; 4a; 5b)

l'attività dei neutrofili, attenuando quindi l'effetto infiammatorio prodotto dall'infezione (59).

## Conclusioni

La relazione tra CAP ed eventi cardiovascolari avversi sia a breve che a lungo termine trova ampio riscontro in letteratura; notevoli acquisizioni sono avvenute, nel corso degli ultimi anni, in merito alla compresio-

ne dei meccanismi fisiopatologici alla base di tale interrelazione, in particolare nel breve periodo. Ulteriori studi e chiarificazioni sono necessari per meglio definire la patogenesi della patologia cardiovascolare a distanza dal primo episodio infettivo. Una maggiore comprensione dei meccanismi fisiopatologici risulta imprescindibile per l'implementazione di efficaci protocolli di gestione e riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti affetti da CAP.

### RIASSUNTO

La polmonite comunitaria (CAP) rappresenta una delle principali cause di ricoveri ospedalieri e mortalità a livello mondiale, con un'incidenza maggiore nella popolazione anziana. Un numero crescente di evidenze hanno mostrato la presenza di una stretta relazione fra l'insorgenza dell'episodio infettivo polmonare e l'incremento del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari rispetto alla popolazione generale. Lo scopo di questa revisione della letteratura è quello di presentare le evidenze attualmente disponibili sull'argomento, con un approfondimento relativamente ai meccanismi fisiopatologici alla base di tale fenomeno e alle possibili opzioni terapeutiche.

**Parole chiave:** *Polmonite (CAP), Rischio cardiovascolare, Sindrome coronarica acuta, Mortalità cardiovascolare.*

## Bibliografia

1. Mortality GBD, Causes of Death Collaborators GBDBDM, Causes of D, of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 2015; 385: 117-71.
2. Torres A, Peetermans WE, Viegli G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013; 68: 1057-65.
3. Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clinics in geriatric medicine*. 2009; 25: 563-77, vii.
4. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J, Rayner M, Townsend N. The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart*. 2015; 101: 1182-9.
5. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart Journal*. 2013; 34: 3028-34.
6. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1322-32.
7. 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 medicine*. 2011; 8: e1001048-e.
8. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012; 125: 773-81.
9. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007; 45: 158-65.
10. Corrales-Medina VF, Serpa J, Rueda AM, Giordano TP, Bozkurt B, Madjid M, et al. Acute bacterial pneumonia is associated with the occurrence of acute coronary syndromes. *Medicine*. 2009; 88: 154-9.



11. Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeidi M, Peyrani P, Filardo G, Amir A, et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008; 47: 182-7.
12. Cangemi R, Casciaro M, Rossi E, Calvieri C, Bucci T, Calabrese CM, et al. Platelet activation is associated with myocardial infarction in patients with pneumonia. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1917-25.
13. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 [epub ahead of print].
14. 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*. 2015; 313: 264-74.
15. Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Risk of heart failure after community acquired pneumonia: prospective controlled study with 10 years of follow-up. *BMJ*. 2017; 356.
16. Myint PK, Hawkins KR, Clark AB, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Long-term mortality of hospitalized pneumonia in the EPIC-Norfolk cohort. *Epidemiology and Infection*. 2015; 144: 1-7.
17. Mortensen E, Metersky M. Long-Term Mortality after Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012; 33: 319-24.
18. 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.
19. Singanayagam A, Singanayagam A, Elder DHJ, Chalmers JD. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? *European Respiratory Journal*. 2012; 39: 187-96.
20. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *The Lancet Infectious diseases*. 2010; 10: 83-92.
21. Modica A, Karlsson F, Mooe T. Platelet aggregation and aspirin non-responsiveness increase when an acute coronary syndrome is complicated by an infection. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007; 5: 507-11.
22. Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nature Reviews Microbiology*. 2006; 4: 445-57.
23. Arman M, Krauel K, Tilley DO, Weber C, Cox D, Greinacher A, et al. Amplification of bacteria-induced platelet activation is triggered by Fc-gammaRIIA, integrin alphaIIb beta3, and platelet factor 4. *Blood*. 2014; 123: 3166-74.
24. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *The New England journal of medicine*. 2015; 373: 415-27.
25. Keane C, Tilley D, Cunningham A, Smolenski A, Kadioglu A, Cox D, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* trigger platelet activation via Toll-like receptor 2. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8: 2757-65.
26. Tunjungputri RN, de Jonge MI, de Greeff A, van Selm S, Buys H, Harders-Westerveen JF, et al. Invasive pneumococcal disease leads to activation and hyperreactivity of platelets. *Thrombosis Research*. 2016; 144: 123-6.
27. Nel JG, Durandt C, Theron AJ, Tintinger GR, Pool R, Richards GA, et al. Pneumolysin mediates heterotypic aggregation of neutrophils and platelets in vitro. *J Infect*. 2017.
28. Cangemi R, Pignatelli P, Carnevale R, Bartimocchia S, Nocella C, Falcone M, et al. Low-grade endotoxemia, gut permeability and platelet activation in community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2016; 73: 107-14.
29. Raparelli V, Basili S, Carnevale R, Napoleone L, Del Ben M, Nocella C, et al. Low-grade endotoxemia and platelet activation in cirrhosis. *Hepatology*. 2017; 65: 571-81.
30. Semeraro N, Ammollo C, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2015; 41: 650-8.
31. Boisrame-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F. Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11: 150-60.
32. Schuetz P, Stolz D, Mueller B, Morgenthaler NG, Struck J, Mueller C, et al. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infectious Diseases*. 2008; 8: 22.
33. Schuetz P, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B. Repeated measurements of endothelin-1 precursor peptides predict the outcome in community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine*. 2011; 37: 970-80.
34. Loffredo L, Cangemi R, Perri L, Catasca E, Calvieri C, Carnevale R, et al. Impaired flow-mediated dilation in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2016; 36: 74-80.
35. Lassegue B, San Martin A, Griendling KK. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of

- NADPH oxidases in the cardiovascular system. *Circ Res.* 2012; 110: 1364-90.
36. Cangemi R, Calvieri C, Bucci T, Carnevale R, Casciaro M, Rossi E, et al. Is NOX2 upregulation implicated in myocardial injury in patients with pneumonia? *Antioxidants & redox signaling.* 2014; 20: 2949-54.
  37. Violi F, Carnevale R, Calvieri C, Nocella C, Falcone M, Farcomeni A, et al. Nox2 up-regulation is associated with an enhanced risk of atrial fibrillation in patients with pneumonia. *Thorax.* 2015; 70: 961-6.
  38. Celes MR, Prado CM, Rossi MA. Sepsis: going to the heart of the matter. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology.* 2013; 80: 70-86.
  39. Mutig N, Geers-Knoerr C, Piep B, Pahuja A, Vogt PM, Brenner B, et al. Lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* directly affects cardiomyocyte contractility and calcium transients. *Molecular immunology.* 2013; 56: 720-8.
  40. Alhamdi Y, Neill DR, Abrams ST, Malak HA, Yahya R, Barrett-Jolley R, et al. Circulating Pneumolysin Is a Potent Inducer of Cardiac Injury during Pneumococcal Infection. *PLoS Pathog.* 2015; 11: e1004836.
  41. Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *The Lancet.* 2013; 381: 496-505.
  42. Saphir O, Amromin GD. Myocarditis in instances of pneumonia. *Annals of internal medicine.* 1948; 28: 963-70.
  43. Durel C-A, Saison J, Chidiac C, Ferry T. A case of interstitial pneumonia, myocarditis and severe sepsis caused by "Chlamydia pneumoniae": Figure 1. *BMJ Case Reports.* 2015; 2015: bcr2015211788-bcr.
  44. Gowani SA, Kumar A, Arora S, Lahiri B. Legionella pneumonia complicated by myocarditis and torsades de pointes: A case report and review of literature. *Conn Med.* 2013; 77: 331-4.
  45. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation.* 2003; 108: 711-6.
  46. Hansson LO, Hedlund JU, Ortvist AB. Sequential changes of inflammatory and nutritional markers in patients with community-acquired pneumonia. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation.* 1997; 57: 111-8.
  47. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003; 107: 1486-91.
  48. Castellon X, Bogdanova V. Chronic Inflammatory Diseases and Endothelial Dysfunction. *Aging Dis.* 2016; 7: 81-9.
  49. Steyers C, Miller F. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences.* 2014; 15: 11324-49.
  50. Telles RW, Lanna CCD, Sousa AJ, Navarro TP, Souza FL, Rodrigues LA, et al. Progression of carotid atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology.* 2013; 32: 1293-300.
  51. Evensen K, Slevolden E, Skagen K, Rønning OM, Brunborg C, Krogstad A-L, et al. Increased subclinical atherosclerosis in patients with chronic plaque psoriasis. *Atherosclerosis.* 2014; 237: 499-503.
  52. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003; 107: 363-9.
  53. Araujo JP, Lourenco P, Azevedo A, Frieos F, Rocha-Goncalves F, Ferreira A, et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *J Card Fail.* 2009; 15: 256-66.
  54. 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-e.
  55. 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.* 2013; 8: e62612.
  56. 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.* 2014; 10: e1004383.
  57. Cheng HH, Tang TT, He Q, Huang LJ, Lin XL, Chen M, et al. Beneficial effects of statins on outcomes in pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18: 2294-305.
  58. Jia M, Huang W, Li L, Xu Z, Wu L. Statins Reduce Mortality After Non-severe but Not After Severe Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques.* 2015; 18: 286-302.
  59. Troeman DPR, Postma DF, van Werkhoven CH, Oosterheert JJ. The immunomodulatory effects of statins in community-acquired pneumonia: a systematic review. *The Journal of infection.* 2013; 67: 93-101.