
RELACION ENTRE INFECCION POR CHLAMYDIA PNEUMONIAE Y ATEROSCLEROSIS

María Luz Rivara

Dr. Gustavo Di Genaro, Dr. Dante Julián González Romero

RESUMEN

La aterosclerosis se puede considerar como un proceso inflamatorio crónico en la cual intervienen los macrófagos, las células musculares lisas, los linfocitos T y muchos mediadores químicos.

Estudios epidemiológicos, de laboratorio y clínicos sugieren la existencia de una asociación entre la infección por *Chlamydia pneumoniae* y la aterosclerosis. Muchos estudios sugieren que este microorganismo puede infectar los tejidos vasculares, y esta infección podría, si se cronifica proveer de antígenos para un mecanismo inflamatorio crónico. La interacción entre *Chlamydia pneumoniae* y los linfocitos T, con la subsiguiente producción de citoquinas inflamatorias como el interferón gamma es un mecanismo propuesto para la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica. La exposición de los macrófagos a esta bacteria y a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) induce la transformación de aquellos en células espumosas. Otro mecanismo propuesto es el de una reacción autoinmune. No obstante, el impacto clínico de esta asociación aun permanece incierto.

Ha habido un gran interés en el tratamiento de pacientes con arteriopatía coronaria con antibióticos efectivos contra *Chlamydia*. Los resultados de estudios exploratorios iniciales fueron alentadores en este sentido; sin embargo, más recientemente grandes ensayos clínicos han mostrado resultados confusos o han ofrecido resultados negativos luego del tratamiento antibiótico.

Palabras clave: *Chlamydia pneumoniae*, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular.

SUMMARY

Atherosclerosis can be considered a chronic inflammatory process in which macrophages, smooth muscle cells, T lymphocytes and several chemical mediators intervene. Epidemiologic, laboratory, animal, and clinical studies suggest that there is an association between *Chlamydia pneumoniae* infection and atherogenesis. Several studies suggest that *Chlamydia pneumoniae* may establish infection in vascular tissue. This infection could, if chronic, provide the antigen for chronic inflammation.

Interaction between *Chlamydia pneumoniae* and T lymphocytes and subsequent production of inflammatory cytokines, such as interferon gamma, is a proposed mechanism of plaque destabilisation. Development of foam cells from macrophages is a feature of atherogenesis. The exposure of human macrophages to a combination of *Chlamydia pneumoniae* and LDL (low density lipoprotein) induced their transformation into foam cells. Another suggested pathological mechanism is an autoimmune reaction. However, the clinical impact of the associations remains to be clarified.

There has been great interest in the treatment of patients who have coronary artery disease with antibiotics that are effective against *Chlamydia*. The results of some initial pilot trials were promising, but more recent, larger studies have shown mixed results, and others have offered negative results with antibiotic treatment.

Key words: *Chlamydia pneumoniae*, atherosclerosis, cardiovascular disease

INTRODUCCION

La arteriopatía coronaria, resultado de la aterosclerosis, causa más muertes en el mundo occidental que cualquier otra enfermedad. La aterosclerosis se debe a la formación progresiva de la placa, que consta de una combinación de lípidos, células musculares lisas, células inflamatorias y matriz extracelular dentro de la capa íntima de una arteria. Aunque se dispone de abundante información acerca del proceso patológico en el cual se desarrolla la placa aterosclerótica, en muchos casos la causa subyacente es poco clara. La hipótesis de un mecanismo infeccioso en el desarrollo de la aterosclerosis ha sido sustentada por numerosos estudios epidemiológicos, histopatológicos, experimentales y clínicos, en especial con *Chlamydia pneumoniae*.

En las últimas décadas se ha hecho aparente el papel importante que desempeña la in-

flamación en la aterogénesis y las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria. Las denominadas placas activas o vulnerables, que son responsables de la aparición de eventos coronarios agudos, como el infarto de miocardio y la angina inestable, contienen numerosas células inflamatorias⁽¹⁾ La cuestión de si las infecciones pueden causar lesiones arteriales difusas y crónicas ha sido motivo de debate por muchos años. Sin embargo, sólo en fecha reciente se tienen pruebas respecto a las relaciones específicas entre la aterosclerosis y diversos agentes infecciosos. Evidencias recientes indican que existe un estímulo antigénico crónico en pacientes con enfermedad coronaria y que éste podría ser causado por agentes infecciosos. Entre éstos, *Chlamydia pneumoniae* –una bacteria gramnegativa intracelular– parece ser, en el momento actual, el agente más probable y sobre el cual más estudios se

han publicado ⁽²⁾. Se han descrito diversos mecanismos en los que *Chlamydia pneumoniae* podría iniciar o acelerar la progresión de la aterosclerosis. Aunque esta bacteria puede infectar diversos tipos celulares, parece existir cierto grado de tropismo hacia las células relacionadas con la aterosclerosis. En forma específica *Chlamydia pneumoniae* infecta las células endoteliales y los macrófagos ⁽¹⁾

El interés por su posible papel es tal que en los últimos años se han realizado varios estudios clínicos de intervención y observación con antibióticos que actúan sobre *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con enfermedad coronaria, en busca de establecer la relación entre esta bacteria y la aterosclerosis ⁽³⁾

En este artículo se revisa la coexistencia informada entre la aterosclerosis y la infección por *Chlamydia pneumoniae*, y se presentan los datos disponibles respecto a los posibles mecanismos por los cuales estos agentes pueden tener participación en la enfermedad aterosclerótica. Se mencionan los resultados que han tenido los estudios de intervención iniciales y los más recientes que se han enfocado en la posible trascendencia clínica de esta asociación.

OBJETIVOS

La presente revisión tiene por objetivo referir la información disponible acerca del rol de la infección por *Chlamydia pneumoniae* en el desarrollo de la aterosclerosis, como un nuevo modelo explicativo en su etiopatogenia, como así mismo los resultados de ensayos terapéuticos realizados con el propósito de aclarar esta asociación y utilizarla eventualmente en la práctica clínica.

MATERIALES Y METODOS

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se utilizó la base de datos MEDLINE, a través del buscador PUBMED, utilizando las palabras clave: *Chlamydia pneumoniae*, aterosclerosis, cardiovascular disease. La búsqueda de la información se extendió también a la Hemeroteca de la Facultad de Medicina de la UNNE y a la Biblioteca del Centro de Información Biomédica de Chaco (Hospital Perrando, Resistencia). Se ha restringido la búsqueda a artículos publicados en el periodo comprendido entre Febrero de 1996 y Febrero de 2006.

DESARROLLO

Las enfermedades arteriales representan la causa más frecuente de mortalidad humana en los países desarrollados y en vías de desarrollo.

La aterosclerosis es una enfermedad que afecta a la totalidad de la población humana sin excepción, comienza a edades tempranas, las lesiones aumentan en cantidad y en desa-

rollo con el curso del tiempo y son muy intensas entre la sexta y la séptima década de la vida. Puede decirse que las primeras lesiones en las grandes arterias son detectables en la primera década de la vida, la coronarias en la segunda y las cerebrales en la tercera y cuarta décadas. Si bien la enfermedad está extendida a todos los individuos y su intensidad progresa con la edad, existen grandes variaciones individuales en el grado de compromiso vascular.

La mayoría de los esfuerzos de la medicina actual tienden a disminuir la velocidad de progresión de las lesiones, ya que no es posible impedir su aparición y, dentro de lo posible, una vez instaladas, provocar su regresión. ⁽⁴⁾

En los países en vías de desarrollo se aprecia un incremento de su prevalencia; por ejemplo, en Argentina se observa una tasa de mortalidad bruta de 250,6 casos por 100000 habitantes, lo cual significa 19000 muertes por infarto agudo de miocardio por año, con mayor incidencia en las grandes ciudades de la región central. ⁽⁵⁾

Los patógenos que se han vinculado con distintos grados de solidez científica, a la enfermedad aterosclerótica son los herpesvirus, los citomegalovirus, virus de la Hepatitis A, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bacteroides gingivalis*, *Helicobacter pylori* y *Chlamydia pneumoniae* ^(1, 3, 6-7)

En relación con la asociación de ateromatosis e infección, las demostraciones más significativas son entre *Chlamydia pneumoniae* y enfermedad coronaria ⁽⁴⁾

En 1986, Grayston y colaboradores aislaron *Chlamydia pneumoniae*. Ésta es la segunda bacteria más prevalente en las neumonías atípicas de la comunidad, cuyo contacto inicial suele ocurrir a la edad de 5 a 14 años. La reinfección a lo largo de la vida por *Chlamydia pneumoniae* es un hecho muy frecuente común, a punto tal que estima que el 86% de la población adulta ha estado en contacto con la bacteria. ⁽³⁾

Es considerado un patógeno intracelular obligado con ciclo vital peculiar. En general, *Chlamydia pneumoniae* entra en el organismo a través de la vía respiratoria y sale de las células en forma de spora llamada *cuerpo elemental*. Una vez dentro de la célula huésped hace uso de la propia maquinaria metabólica de la célula y se desarrolla en una forma no infecciosa, aunque metabólicamente activa llamada *cuerpo reticulado*. Así la bacteria tiene la capacidad para dividirse y diferenciarse en nuevos cuerpos elementales, que entonces invaden otras células huésped. *Chlamydia pneumoniae* también puede convertirse dentro de la célula en una forma metabólicamente inactiva llamada *cuerpo persistente*. En este caso puede permanecer dentro de la célula por

períodos prolongados, esencialmente no detectable por el sistema inmunitario y sin reaccionar a antimicrobianos que interfieren con el metabolismo bacteriano ⁽¹⁾

En las personas con infarto agudo del miocardio se ha reconocido desde hace mucho tiempo que tienen marcadores altos de inflamación, como la tasa de eritrosedimentación y los valores de la proteína C reactiva. Se desconoce si dichos marcadores, y lo que es más importante, si la propia inflamación crónica, es la causa o el resultado de la aterosclerosis.

Además de las pruebas respecto al valor predictivo de marcadores clínicos de inflamación en la aparición o progresión de arteriopatía coronaria, ha surgido información que relaciona los procesos inflamatorios específicos dentro de la placa aterosclerótica con su potencial para la rotura de ésta y el resultante infarto miocárdico. En estudios realizados en la Harvard University y en otros sitios, se demostró que las células inflamatorias tienen una participación importante en la inestabilidad de la placa. La placa aterosclerótica estable se caracteriza por poseer una capa íntima gruesa, algunas células espumosas y la ausencia de células inflamatorias. Una placa inestable posee una capa fibrosa delgada y un número importante de células inflamatorias en forma de células B y macrófagos activados. Se ha determinado que la presencia de linfocitos T dentro de la placa aterosclerótica desencadena la cascada que origina el aumento de la susceptibilidad para la rotura de la placa. Las células T activadas en el ateroma estimulan la activación de macrófagos en la placa, que liberan metaloproteinasas de matriz y otras enzimas con potencial para degradar colágeno intersticial y debilitar la capa íntima. Además las células T activadas en el ateroma humano secretan la linfocina interferón-gamma, un inhibidor de la producción de colágeno intersticial. La combinación de estos dos procesos da como resultado adelgazamiento y rotura de la placa fibrosa, que causa síndromes isquémicos agudos, como angina inestable, infarto miocárdico y muerte. Un factor desencadenante principal para la inestabilidad de la placa es el linfocito T inflamatorio activado. ⁽¹⁾

Para que estos fenómenos inflamatorios ocurran, debió existir previamente un daño sobre el endotelio vascular, desencadenado por señales complejas mucho tiempo atrás en las células del endotelio, células del músculo liso, monocitos, macrófagos y células T. El daño del endotelio vascular es aún la teoría más atractiva sobre la génesis de la aterosclerosis, denominada respuesta a la agresión, que en la actualidad incorpora las recientes evidencias de la interacción celular y la inflamación. Así, un estímulo crónico como la infección puede

inducir adhesión y migración de monocitos hacia la íntima, sin necesidad de solución de continuidad alguna en la capa endotelial. Este mecanismo de adhesión probablemente sea facilitado por las condiciones reológicas del flujo, en especial el estrés de rozamiento. La presencia de las células inflamatorias es crucial para cambiar una lesión aterosclerótica estable, a una placa vulnerable. Los macrófagos y los linfocitos son las células críticas de la placa aterosclerótica, las cuales van desplazando la concentración de células musculares lisas en la medida en que la placa evoluciona, células anteriormente consideradas como claves de este fenómeno. ⁽⁷⁾

La relación propuesta entre *Chlamydia pneumoniae* y aterosclerosis se basa en pruebas serológicas, histopatológicas, modelos animales y estudios terapéuticos. ^(1,10)

Pruebas serológicas

El primer dato de una relación entre *Chlamydia pneumoniae* y arteriopatía coronaria fue hecha por Saikku y colaboradores, de la Universidad de Helsinki en 1988. Después de los informes iniciales que relacionaban miocarditis y embolia arterial con infección por clamidia, ellos cuantificaron los títulos de anticuerpos a *Chlamydia pneumoniae*, y descubrieron que los varones que experimentaban infarto miocárdico agudo, o que tenían arteriopatía coronaria significativa, tenían mayor probabilidad de ser seropositivos para *Chlamydia pneumoniae* que los testigos equiparables en edad y sexo.

Esta prueba serológica fue reforzada posteriormente cuando Saikku y colaboradores valoraron pacientes en el Helsinki Heart Study. Se trató de enfermos hiperlipidémicos sin cardiopatía comprobada previa, que fueron distribuidos al azar para recibir gemfibrozil o placebo, seguidos para el desarrollo de infarto miocárdico o muerte cardiovascular. Quienes fueron seropositivos para *Chlamydia pneumoniae* tuvieron 2.6 veces más probabilidad de experimentar enfermedad cardiovascular durante el estudio, que los seronegativos. Desde estos estudios iniciales se han realizado muchos exámenes serológicos. Aunque no todos han sido positivos en su relación como los iniciales, en general la mayoría de éstos la confirma ⁽¹⁾

Muchos estudios comunicaron odds ratio de dos o más, sugiriendo una real asociación entre los marcadores serológicos de infección por *C. pneumoniae* y enfermedad vascular. Aunque más recientemente un meta análisis de dieciséis estudios prospectivos casos-controles informaron una débil asociación entre elevaciones de títulos de anticuerpos contra esta bacteria y arteriopatía coronaria. ^(10,11) Una importante dificultad en la interpretación de estos resultados es la carencia de un método gold

standard para el diagnóstico de la infección crónica de los vasos sanguíneos por *C. pneumoniae*, ya que la elevación persistente de anticuerpos propuesta como criterio de infección crónica no puede reflejar en definitiva si se trata de infección crónica o sólo una infección pasada. Además, el tabaquismo se ha descrito como un factor de seropositividad para *C. pneumoniae*, y habría también correlación entre ésta y el perfil de lípidos aterogénico.⁽¹⁰⁾ Por lo tanto, puede considerarse que el rol de la seroepidemiología permanece controversial si es empleada como única prueba en la determinación de alto riesgo de aterosclerosis.^(10,11)

Pruebas histopatológicas

En relación al posible papel de *Chlamydia pneumoniae* en aterosclerosis, es importante el hecho de que esta bacteria se ha encontrado en arterias coronarias ateroscleróticas.

Shor y colaboradores relacionaron *C. pneumoniae* y arteriopatía coronaria en 1992. Examinaron con microscopía electrónica placas coronarias tomadas de la necropsia de siete pacientes, y por medio de pruebas inmunocitoquímicas específicas, determinaron que se trataba de *C. pneumoniae* en cinco de las siete muestras estudiadas. Posteriormente, Muhlestein y col. observaron que había un aumento de la incidencia de esta bacteria, detectada por técnicas inmunohistoquímicas, en las muestras que se obtenían de placas de pacientes con enfermedad coronaria. Además estos autores vieron que no sólo se podía detectar la presencia de la bacteria sino que su concentración

era mucho mayor en muestras de tejido enfermo que en muestras de tejido normal (más del 70% de muestras procedentes de placas ateroscleróticas presentaban *Chlamydia pneumoniae* comparado con el 4% de muestras de tejido no aterosclerótico). Otro aspecto importante de la relación entre la infección por *Chlamydia pneumoniae* y enfermedad coronaria es la demostración de que en las placas vulnerables con tendencia a romperse existe un aumento de la presencia del ADN de la bacteria, detectado por PCR, y también la presencia de *Chlamydias* activas que pudieron ser cultivadas posteriormente en el 16% de las muestras obtenidas en esas placas.^(1,2)

Otros estudios han confirmado también la presencia y la viabilidad de *Chlamydia pneumoniae* dentro de la placa aterosclerótica, no sólo de arterias coronarias, sino también de otros lechos arteriales principales, en los cuales se desarrolla la enfermedad en pacientes jóvenes y ancianos. El microorganismo se ha detectado por medio de microscopía electrónica, inmunocitoquímica, inmunofluorescencia directa, ácido nucleico con reacción en cadena de polimerasa y cultivo directo del microorganismo⁽¹⁾

La presencia de estructuras reconocibles como *Chlamydia pneumoniae* en las placas ateroscleróticas guarda relación proporcional con la severidad de las lesiones, lo cual es por completo independiente de las concentraciones serológicas de anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae*.⁽⁷⁾

Cuadro 1. Pruebas seroepidemiológicas de relación entre aterosclerosis y *Chlamydia pneumoniae*⁽¹⁾

Autor y Fecha	Tipo de estudio	Población estudiada	Relación
Saikku,1998	Con testigos	MI agudo, CAD	Positiva
Leinonen,1990	Con testigos	CAD	Positiva
TOM,1991	Con testigos	CAD	Positiva
Saikku,1992	Con testigos encamados	MI agudo	Positiva
Thom,1992	Con testigos	CAD	Positiva
Linnanmaki,1993	Con testigos	CAD	Positiva
Melnik,1993	Con testigos	Estenosis carotídea	Positiva
Puolakkainen,1993	Con testigos	CAD	Positiva
Saikku,1993	Con testigos	MI agudo	Positiva
Dahlen,1995	Con testigos	CAD	Positiva
Mendall,1995	Con testigos	CAD	Positiva
Patel,1995	Con testigos	CAD	Positiva
Cook,1995	Con testigos	MI o angina inestable	Positiva
Miettinen,1996	Grupo	MI agudo o muerte por CV	Positiva
Wimmer,1996	Con testigos	Apoplejía o TIA	Positiva
Ossewaarde,1998	Con testigos encamados	CAD	Positiva
Gupta,1997	Grupo	MI agudo o muerte por CV	Positiva
Blasi,1997	Con testigos	MI agudo	Positiva
Kark,1997	Con testigos	MI agudo	Negativa
Anderson,1998	Con testigos	CAD	Negativa
Fagerberg,1999	Grupo	Apoplejía	Positiva
Miyashita,1998	Con testigos	CAD	Positiva
Altman,1999	Con testigos	CAD o MI agudo	Negativa
Ridker,1999	Grupo	MI agudo o muerte por CHD	Negativa

MI = infarto miocárdico; CAD = arteriopatía coronaria; CV = cardiovascular; TIA = ataque de isquemia transitoria

Surge entonces la pregunta de si la presencia de *Chlamydia pneumoniae* en las lesiones ateromatosas es debida a que los macrófagos son atraídos a estas zonas y depositan, pasivamente a la bacteria en el tejido enfermo, o si son las propias bacterias las causantes directas de la lesión endotelial que puede llevar a la aterosclerosis. Hay evidencias que sugieren que los macrófagos pueden contribuir en gran medida al daño endotelial. ⁽²⁾

El material obtenido por aterectomía direccional de placas ateroscleróticas coronarias en pacientes agudos permitió comprobar la existencia de una elevada concentración de macrófagos y otras células inflamatorias activadas en ellas, contrariamente a situaciones clínicas estables con placas sin alteraciones morfológicas. ⁽⁷⁾

Las placas vulnerables son las asociadas con la inflamación y el remodelado positivo y presentan un elevado número de células infectadas por *C. pneumoniae* presentes en la placa y en la adventicia. *Chlamydia pneumoniae* se identifica frecuentemente en la adventicia de segmentos de la arteria coronaria ateroscleróticos y no ateroscleróticos. Una mayor cantidad de esta bacteria se asocia con las características histopatológicas de inestabilidad de la placa. Estos hallazgos favorecen el concepto de que *C. pneumoniae* contribuye al desarrollo de la inestabilidad de la placa. ⁽¹²⁾

Más recientemente se ha demostrado la presencia del microorganismo por medio de técnicas moleculares de aislamiento o inmunohistoquímicas, no sólo en las arterias coro-

narias, sino también en las aortas torácica y abdominal y en las carótidas, ilíacas y femorales de pacientes con aterosclerosis. En un estudio sobre muestras obtenidas de necropsias se demostró correlación entre enfermedad coronaria severa, presencia de *Chlamydia*, niveles altos de lipoproteína (a) y determinados antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA DR, que apoya la hipótesis de que la aterosclerosis coronaria tiene componentes genéticos y autoinmunes que podrían iniciarse con una infección. ⁽⁴⁾

Estudios de *Chlamydia pneumoniae* y aterosclerosis en animales

Los estudios serológicos y patológicos demuestran una relación definitiva entre *Chlamydia pneumoniae* y aterosclerosis, aunque no pueden garantizar una relación causal. *Chlamydia pneumoniae* puede ser un testigo inocente que encuentra en la placa aterosclerótica preexistente un campo fértil, en el cual reside pero no participa en el inicio ni en la progresión de la placa. Para establecer una relación causal entre el agente infeccioso y un proceso patológico, se deben cumplir por separado tres condiciones conocidas por los postulados de Koch: 1) el agente infeccioso se debe hallar en la mayoría o en todos los sujetos en los cuales se manifiesta el proceso de la enfermedad. 2) Cuando el agente es introducido en otro individuo, debe provocar la enfermedad. 3) El microorganismo debe recuperarse del nuevo individuo.

Cuadro 2. Pruebas histopatológicas de relación entre aterosclerosis y *Chlamydia pneumoniae* ⁽¹⁾

Autor y fecha	Métodos usados	Núm. Y muestras estudiadas	Incidencia %
Shor,1992	ICC,PCR	7; necropsia, arteria coronaria	71
Kuo,1993	ICC,PCR,EM	36; necropsia, arteria coronaria	56
Davidson,1998	ICC,PCR	60; necropsia, arteria coronaria	37
Kuo,1997	ICC,PCR	23; arteria femoral	48
Jackson,1997	ICC,PCR,EM	16; arteria carótida	69
Jackson,1997	ICC,PCR	38; arteria coronaria	34
Grayston,1995	ICC,PCR	56; arteria carótida	57
Campbell,1995	ICC,PCR	38; aterectomía coronaria	53
Kuo,1995	ICC,PCR	18; necropsia, arteria coronaria	39
Kuo,1993	ICC	21; aorta	33
Kuo,1993	ICC,PCR,EM	36; necropsia, arteria coronaria	56
Shor,1998	ICC,PCR,EM	24; necropsia, varias arterias	71
Maass,1998	PCR	238; placas arteriales diversas	21
Maass,1998	PCR	158; arteria coronaria	22
Wong, 1999	PCR	49; SVG,IMAG	38
Ouchi,1998	ICC,PCR	39; arteria coronaria, arterias ilíacas	64
Paterson,1998	PCR	49;arteria coronaria, arterias carótidas	0
Lindholt,1998	PCR	20; aneurisma de aorta abdominal	0
Juvonen,1997	ICC,PCR	12; aneurisma de aorta abdominal	100
Blasi,1996	PCR	51; aneurisma de aorta abdominal	51
Weiss,1996	PCR,EM	58; aterectomía coronaria	2
Muhlestein,1996	DIF	90; aterectomía coronaria	79
Yamashita,1998	ICC	20; arteria carótida	55

ICC=inmunocitocina; PCR=reacción en cadena polimerasa; EM=microscopia electrónica;

DIF=inmunofluorescencia directa; SVG=injerto de vena safena; IMAG=injerto de arteria mamaria interna

Los postulados de Koch no pueden satisfacerse en seres humanos, ya que la aterosclerosis es crónica y potencialmente letal, de manera que se han propuesto modelos animales como una alternativa.⁽¹⁾

Algunos de los más convincentes argumentos sobre el rol etiológico de *C. pneumoniae* en la aterosclerosis provienen de modelos animales. En animales hipercolesterolémicos (genética o dietéticamente inducidos) predispuestos a desarrollar aterosclerosis, la infección experimental acelera la progresión de la misma. Otros estudios encontraron cambios vasculares inflamatorios luego de inoculaciones repetidas de *C. pneumoniae*.⁽¹⁰⁾

En ratones transgénicos deficientes de apoE que desarrollan espontáneamente aterosclerosis y en ratones que solo desarrollan lesiones con dietas aterogénicas, la infección por *C. pneumoniae* determina la persistencia de las lesiones ateroscleróticas en la aorta.⁽⁴⁾

Muhlestein y col. indujeron aterogénesis por medio de la inoculación de *Chlamydia pneumoniae* en forma inhalatoria y en su estudio demostraron aceleración del desarrollo de aterosclerosis en los animales infectados.⁽¹⁾

Posibles mecanismos causales

La información biológica sugiere la presencia de procesos inflamatorios involucrados en la aterogénesis y en la progresión de las lesiones. Además, la inflamación juega un papel en las complicaciones trombóticas. Los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, el LDL oxidado, el fibrinógeno, la expresión de moléculas de adhesión y factor de necrosis tumoral, no sólo denotan un riesgo mayor de eventos vasculares, sino que también contribuyen a su patogenia.^(7,9) Las modificaciones por oxidación enzimáticas derivan en la liberación de lípidos inflamatorios que inducen a las células endoteliales a expresar moléculas de adhesión de los leucocitos. Las partículas LDL modificadas son captadas por los receptores de desecho (scavenger receptors) de los macrófagos, convirtiéndose entonces en células espumosas. La molécula 1 de adhesión vascular-celular (VCAM-1) se expresa en respuesta a la hipercolesterolemia, de manera que los monocitos y los linfocitos portadores de contrareceptores para la VCAM-1 se adhieren a estos sitios. Más tarde las quemoquinas producidas en la íntima subyacente las estimulan para migrar dentro del espacio subendotelial. El factor estimulante de colonias de macrófagos induce a los monocitos que ingresan en la placa a diferenciarse en macrófagos. Este paso se asocia con la expresión de los receptores de reconocimiento de patrones para la inmunidad innata, incluyendo los receptores de desecho y los receptores tipo peaje (toll-like receptors).

Se observan efectos similares en las células dendríticas, mastocitos y células endoteliales, que se expresan como receptores tipo peaje. Diversos receptores reconocen las toxinas bacterianas, las proteínas de estrés y patrones de ADN. Además, la proteína humana de shock por calor 60 (HSP-60) y las partículas LDL oxidadas activan estos receptores.⁽¹³⁾

La infiltración de células T se observa típicamente en las lesiones ateroscleróticas, predominando las de tipo CD4. Se ha documentado la reactividad de las células T CD4 al LDL oxidado, la proteína de estrés por calor 60 y las proteínas de *Chlamydia* en las lesiones humanas. Una fuente de células T natural killers prevalecen en las lesiones precoces y reconocen antígenos lipídicos. Las células T CD8 también están presentes en las lesiones ateroscleróticas y contienen citoquinas que promueven una respuesta Th1. Las citoquinas inducidas por la vía de activación Th1 son deletéreas en lo que respecta a la extensión de la enfermedad aterosclerótica; mientras que vía Th2 tiene un efecto relativamente protector sobre la enfermedad de la pared arterial, aunque puede asociarse con el desarrollo de aneurismas.⁽⁶⁾

Se han descrito diversos mecanismos en los que *Chlamydia pneumoniae* podría iniciar o acelerar la progresión de la aterosclerosis. Aunque *Chlamydia pneumoniae* puede infectar diversos tipos celulares, parece existir cierto grado de tropismo hacia las células relacionadas con la aterosclerosis. En forma específica *Chlamydia pneumoniae* infecta las células endoteliales, los macrófagos y las células musculares lisas. En la placa aterosclerótica, aunque no siempre, *Chlamydia pneumoniae* se halla dentro de los macrófagos espumosos. Como ya se señaló, éstos parecen tener participación crítica en la patogénesis de las placas ateroscleróticas inestables. Kalayoglu y Byrne informaron que la infección con *Chlamydia pneumoniae* aceleró de manera notable el desarrollo de células espumosas y permitió que esta transformación sucediera con valores mucho menores de LDL en el medio de cultivo. Es posible que la infección con *Chlamydia pneumoniae* incremente la susceptibilidad de la pared del vaso al daño tóxico por colesterol de LDL oxidado. En otros estudios de cultivos celulares, Fryer y colaboradores demostraron que la infección de células de músculo liso aumenta su estado procoagulante, por disminución del activador de plasminógeno tisular y por incremento en la producción del factor tisular, un potente procoagulante. Es posible que la infección de células endoteliales con *Chlamydia pneumoniae* estimule el sistema local de coagulación de la pared del vaso, y favorezca el potencial para trombosis coronaria.^(1,9)

Se ha demostrado que las proteínas de choque por calor se producen en reacción con estrés de diversos tipos. Una de ellas, la HSP-60, tiene propiedades aterógenas independientes. ⁽¹⁾ *Chlamydia pneumoniae* presenta varios antígenos, que se usan para identificar su presencia con los tests diagnósticos habituales: el antígeno de la membrana exterior, el lipopolisacárido (endotoxina) y la proteína HSP 60, que es particularmente importante en relación con la enfermedad coronaria. ⁽²⁾ Los macrófagos colonizados por la bacteria sintetizan las metaloproteinasas y también citoquinas capaces de aumentar la expresión de las proteínas de shock por las células endoteliales. Estas proteínas de shock, en especial la HSP-60, de procedencia endotelial tienen una analogía estructural con las proteínas de shock que sintetiza la propia *Chlamydia pneumoniae*. Como resultado de una reacción antigénica cruzada, los anticuerpos que se fabrican contra la bacteria acaban dañando la estructura de los vasos a través del daño celular y la lisis macrófágica, mediada por una reacción inmunitaria inmediata. ⁽¹⁴⁾ En apariencia, este tipo de fenómenos aparecen vinculados a antígenos HLA (antígeno leucocitario humano), del complejo mayor de histocompatibilidad en algunos sujetos, y esta susceptibilidad explicaría porqué algunos pacientes responden a terapias farmacológicas con independencia de las concentraciones serológicas de anticuerpos anti-*Chlamydia*. ^(2, 3, 14) Pero además, *Chlamydia pneumoniae* puede inducir daño vascular por sí misma. Muy recientemente se ha publicado un trabajo en el que se demuestra que en las células infectadas se activa la expresión del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-kB) que se halla aumentado en pacientes con angina inestable y crónica estable, existiendo una relación directa entre la actividad del NF-kB y la severidad de las lesiones coronarias, factor tisular, interleuquina 6 (IL-6) en inhibidor del activador del plasminógeno. ^(2,13)

Estudios clínicos con antimicrobianos y arteriopatía coronaria:

Dado que *Chlamydia pneumoniae* es susceptible a diversos antimicrobianos, existe la posibilidad para valorar una relación causal entre el microorganismo y la aterosclerosis, en forma de ensayos de tratamiento clínico. El primero fue informado por Gupta y colaboradores en Londres, en el cual se estudió a 60 pacientes varones estables, después de un infarto del miocardio que fueron seropositivos para *Chlamydia pneumoniae*. Veinte recibieron placebo, y 40, azitromicina, proporcionados como uno o dos cursos de tres días. Los sujetos fueron seguidos durante 18 meses para muerte, infarto miocárdico o necesidad de revasculari-

zación coronaria. Se observó una reducción estadísticamente significativa de trastornos en el grupo que recibió tratamiento con antimicrobianos (25% en comparación con 8%, $P=.03$) ^(1,10)

Muhlestein, en un estudio de 302 pacientes con arteriopatía coronaria conocida, que fueron seropositivos para *C. pneumoniae* fueron distribuidos aleatoriamente para recibir azitromicina 500 mg/día durante tres días, seguida por 500 mg/semana durante tres meses, o placebo. A los seis meses, hubo una reducción con significado estadístico en los valores de proteína C reactiva y de interleuquina-6 en el grupo de tratamiento. Se concluyó que la terapia antimicrobiana con azitromicina durante tres meses dio por resultado una reducción en los marcadores de la inflamación en pacientes con arteriopatía coronaria conocida. ⁽¹⁾

El estudio Roxithromicin in Ischemic Síndromes (ROXIS) realizado en Argentina incluyó 202 pacientes con síndromes agudos tipo no Q. Estos fueron asignados de forma aleatoria y doble ciego para recibir por vía oral 300mg/día de roxitromicina, o su correspondiente placebo, durante 30 días y con independencia de las concentraciones serológicas de anticuerpos anti-*C. pneumoniae*. Al cabo de 30 días se observó una significativa reducción de acontecimientos primarios en el grupo roxitromicina (muerte, infarto no fatal o isquemia recurrente severa). El análisis secundario practicado durante el seguimiento demostró que este beneficio se sostuvo hasta los 90 días, conservando una tendencia favorable para el grupo tratado, aunque no significativa a los 6 meses. El número de enfermos con valores elevados de proteína C reactiva fue significativamente menor en el grupo que recibió antibiótico al cabo de un mes, lo cual indica una posible acción antiinflamatoria inespecífica. ^(3, 6, 7)

Basándose en estas observaciones, Anderson et al diseñaron el estudio Azithromicin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia, (ACADEMIC), el cual consideró una población de pacientes coronarios estables, de bajo riesgo, tratados con azitromicina p.o. en dosis semanales durante 3 meses, evaluando los puntos finales IgG (inmunoglobulina G), TF (factor tisular), citoquinas y proteína C reactiva. Los resultados finales no demostraron diferencias en las tasas de acontecimientos clínicos mayores. ^(7,10)

El estudio WIZARD (Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and its Related Disorders) comprendió 7724 pacientes con enfermedad estable que tenían historia de infarto de miocardio y evidencia serológica de *C. pneumoniae*. No se encontró beneficio a largo plazo en dos años de seguimiento, aunque pudo observarse una tendencia favorable de re-

ducción de eventos durante los seis primeros meses de tratamiento con azitromicina. ⁽¹⁾

El estudio ACES (Azithromycin and Coronary Events Study) dirigido por Grayston es un ensayo randomizado, prospectivo, en el que se asignaron 4012 pacientes con coronariopatía estable documentada para recibir 600 mg de azitromicina o placebo semanalmente por un año. Se siguió a los participantes por un promedio de 3,9 años en 28 centros clínicos por todo Estados Unidos. No hubo reducción significativa del riesgo en el grupo de azitromicina en comparación con el grupo placebo con respecto al objetivo primario. Los resultados no difirieron cuando se estratificó a los pacientes según el sexo, la edad, la condición de tabaquismo, la presencia o ausencia de diabetes mellitus o serología basal para *Chlamydia pneumoniae*. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

El grupo de estudio PROVE IT-TIMI (Prevastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction) que constó de 22 investigadores, reclutó 4162 pacientes que habían sido hospitalizados por síndrome coronario agudo dentro de los 10 días precedentes, y se evaluó la eficacia del tratamiento a largo plazo con gatifloxacina, un antibiótico bactericida conocido por ser efectivo contra la *Chlamydia pneumoniae*, en un ensayo doble ciego, randomizado, controlado por placebo. Los sujetos recibieron 400 mg de gatifloxacina diariamente durante un curso inicial de 2 semanas de terapia que comenzó 2 semanas luego de la randomización, seguidos por un curso de 10 días cada mes durante toda la duración del ensayo (duración promedio 2 años) o placebo. El objetivo primario fue un compuesto de muerte por todas las causas, infarto de miocardio, angina inestable documentada que requiere reinternación, revascularización (realizada al menos 30 días luego de la randomización) y ACV. No obstante luego del análisis estadístico no se documentó reducción en la tasa de eventos cardiovasculares. ⁽¹⁸⁻²⁰⁾

CONCLUSIONES

La evidencia serológica de infección confiere un moderado riesgo de aterosclerosis. También identificación del organismo en muestras histopatológicas y la respuesta linfocítica observada son consistentes con la hipótesis de una etiología infecciosa. Estudios en animales apoyan fuertemente el vínculo infección por *Chlamydia pneumoniae* y aterosclerosis. Sin embargo el impacto clínico de esta asociación permanece aun incierto. El tratamiento antibiótico específico contra *Chlamydia pneumoniae* realizado en varios estudios clínicos mostró algún beneficio sólo en los primeros meses de tratamiento (probablemente por acción antiinflamatoria inespecífica más que por efecto an-

tibiótico) y no a largo plazo, por lo que al momento presente no hay justificación para realizar tratamiento con antibióticos en la arteriopatía coronaria.

Sin embargo, la falta de eficacia clínica puede deberse no a incorrección de la hipótesis infecciosa inicial, sino más bien a imposibilidad de erradicar el microorganismo. *Chlamydia pneumoniae* puede participar como incitador durante las etapas de desarrollo de la aterosclerosis, y la erradicación del microorganismo no podrá evitar la progresión continuada del proceso patológico. Si éste fuera el caso, el tratamiento destinado a eliminar *Chlamydia pneumoniae* debe completarse antes de la aterosclerosis para que sea eficaz. Esto requiere un método primario preventivo más que uno secundario, pero los estudios para ello no se han iniciado aún en razón de su complejidad y dificultad.

La hipótesis infecciosa de la aterosclerosis ha permitido un rápido avance en el conocimiento sobre los mecanismos patogénicos de la enfermedad coronaria, considerada como un proceso polifacético en el que los mecanismos inflamatorios tienen gran importancia.

BIBLIOGRAFIA

1. Muhlestein J B. Infección crónica y arteriopatía coronaria. *Medical Clinics of North America* (ed español) 2000; 84: 127-152
2. Kaski J C. Inflamación, infección y enfermedad coronaria: mitos y realidades. Conferencia Especial del XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* [en línea] 2000 [fecha de acceso 30 de enero de 2005]; 53: 1311 – 1317. URL. Disponible en: http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pident=11944
3. Gurfinkel E P. Nuevos factores de riesgo cardiovascular. En: Mautner B ed. *Cardiología basada en la evidencia y experiencia de la Fundación Favaloro*. Buenos Aires: Editorial Guía, 2003:363
4. Laguens RP, González PH. Patología de la aterosclerosis. En: Mautner B ed. *Cardiología basada en la evidencia y experiencia de la Fundación Favaloro*. Buenos Aires: Editorial Guía, 2003:336
5. Vilariño J O, Esper R, Badimón J J. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Rev Esp Cardiol* [en línea] 2004 [fecha de acceso 17 de febrero de 2006]; 4: 13 – 24. URL. Disponible en: http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pident=13071736
6. Gurfinkel E P, Lernoud V S. Prevención de la aterosclerosis en la mira de un paradigma fisiopatológico moderno. 4to. Congreso Virtual de Cardiología - 4th Virtual Congress of Cardiology. URL. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/ccvc/llave/c157/c157.pdf>
7. Gurfinkel E P. Infección y aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol* [en línea] 2001 [fecha de acceso 10 de febrero de 2006]; 54: 383 – 392. URL. Disponible en: http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pident=10021525
8. Lorenzatti A, Guzmán LA, Cuneo CA. Nuevos factores de riesgo cardiovascular. *Rev Fed Arg Cardiol* [en línea] 1999 [fecha de acceso 5 de diciembre de 2005]; 28: 539-544. URL. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/revista/99v28n4/lorenza/lorenza.htm>

9. Ridker P M, Cushman M, Stampfer M J, Tracy R P, Hennekens C H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* [serial online] 1997 [fecha de acceso 24 de enero de 2006]; 336: 973-979. URL. Disponible en : http://content.nejm.org/cgi/reprint/336/14/973.pdf?hits=20&where=fulltext&andorexactfulltext=and&searchterm=chlamydia+atherosclerosis&sortspec=Score%2Bdesc%2BPUBDATE_SORTDATE%2Bdesc&excludeflag=TWEEK_element&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT
10. Larsen MM, Moern B, Fuller A, Andersen PL, Ostergaard LJ. Chlamydia pneumoniae and cardiovascular disease. *MJA* [serial online] 2002 [fecha de acceso 19 de enero de 2006] 177; 177:558-562. URL. Disponible en: http://www.mja.com.au/public/issues/177_10_181102/la_r10257_fm.pdf
11. Bermejo García J, Martínez Martínez P, Martín Rodríguez J F y col. Inflamación e infección en la enfermedad coronaria estable y en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* [en línea] 2001 [fecha de acceso 3 de febrero de 2006]; 54: 453 – 459. URL. Disponible en: http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pid=11000056
12. Ramírez J A, Higuchi M L. Mycoplasma pneumoniae y Chlamydia pneumoniae se asocian con la inflamación y la rotura de las placas coronarias ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* [en línea] 2002 [fecha de acceso 14 de febrero de 2006]; 55: 2 – 9. URL. Disponible en: http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pid=13035738
13. Hansson G K. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* [serial online] 2005 [fecha de acceso 20 de febrero de 2006]; 352: 1685-1695. URL. Disponible en: http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/16/1685?hits=20&where=fulltext&andorexactfulltext=and&searchterm=chlamydia+atherosclerosis&sortspec=Score%2Bdesc%2BPUBDATE_SORTDATE%2Bdesc&excludeflag=TWEEK_element&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT
14. Huittinen T, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Synergistic effect of persistent Chlamydia pneumoniae infection, autoimmunity, and inflammation on coronary risk. *Circulation*. 2003; 107:2566-2570
15. O' Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1459-1466.
16. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF *et for the ACES Investigators*. Azithromycin for the Secondary Prevention of Coronary Events. *N Engl J Med* [online] 2005 [fecha de acceso 16 de febrero de 2006]; 352:1637-45. URL. Disponible en: http://content.nejm.org/cgi/reprint/352/16/1637.pdf?hits=20&where=fulltext&andorexactfulltext=and&searchterm=chlamydia+atherosclerosis&sortspec=Score%2Bdesc%2BPUBDATE_SORTDATE%2Bdesc&excludeflag=TWEEK_element&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT
17. Bueno H, Bardají A, García-Moll X, Alonso J. Actualización en cardiopatía isquémica 2004. *Rev Esp Cardiol* [en línea] 2005 [fecha de acceso 15 de febrero de 2006]; 5: 3 – 12. URL. Disponible en: http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pid=13080006
18. Anderson J L. Infection, Antibiotics, and Atherothrombosis — End of the Road or New Beginnings? *N Engl J Med* [online] 2005 [fecha de acceso 9 de febrero de 2006] 352:1706-1709. URL. Disponible en: http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/16/1706?hits=20&where=fulltext&andorexactfulltext=and&searchterm=chlamydia+atherosclerosis&sortspec=Score%2Bdesc%2BPUBDATE_SORTDATE%2Bdesc&excludeflag=TWEEK_element&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT
19. Cannon C P, Braunwald E, McCabe C H et al. Antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* [online] 2005 [fecha de acceso 8 de febrero de 2006]; 352: 1646-5. URL. Disponible en: http://content.nejm.org/cgi/reprint/352/16/1646.pdf?hits=20&where=fulltext&andorexactfulltext=and&searchterm=chlamydia+atherosclerosis&sortspec=Score%2Bdesc%2BPUBDATE_SORTDATE%2Bdesc&excludeflag=TWEEK_element&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT
20. Bardají A, Alonso J, García-Moll X, Bueno H. Actualización en cardiopatía isquémica 2005. *Rev Esp Cardiol* [en línea] 2006 [fecha de acceso 7 de marzo de 2006]; 59: 3 – 19. URL. Disponible en: http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pid=13084444