

# HIPÓTESIS INFECCIOSA DE LA ATEROSCLEROSIS. UNA ACTUALIZACIÓN

## INFECTIOUS HYPOTHESIS OF ATHEROSCLEROSIS. AN UPDATE

*Franklin Torres Jiménez<sup>1</sup>*

### RESUMEN

**Antecedentes:** Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan uno de los mayores problemas de salud pública; la enfermedad isquémica del corazón es la principal causa de muerte en mayores de 45 años de edad, seguida por los accidentes cerebrovasculares (ACV). La aterosclerosis es el principal mecanismo patogénico asociado a ambas enfermedades e implica la acumulación de lípidos en el endotelio vascular, consecuencia de respuestas moleculares y celulares complejas que pueden describirse como enfermedad inflamatoria crónica progresiva y asociada con las infecciones.

**Objetivo:** Actualizar los conocimientos sobre aspectos moleculares y la participación de las infecciones y la respuesta inflamatoria en la patogénesis de la placa aterosclerótica.

**Metodología:** Se revisó la literatura disponible en inglés y español publicada entre 1978 y 2012. Utilizando los términos clave *cardiovascular diseases, atherosclerosis, inflammation e infection* y sus equivalentes en español, se accedió a Medline, a la división Highwire de la biblioteca de la Universidad de Stanford y a la Biblioteca Virtual en Salud; además, se accedió a información en físico disponible en las bibliotecas locales. La unidad de análisis fue la asociación entre infección y enfermedad aterosclerótica.

**Resultados:** Existen en la literatura numerosas evidencias científicas que fundamentan desde el nivel molecular, la participación de las infecciones en el desarrollo de enfermedad aterosclerótica a través de mecanismos inflamatorios de lesión endotelial.

**Conclusión:** Las infecciones surgen como factores de riesgo emergentes para las enfermedades cardiovasculares y es necesario aumentar el grado de conocimientos sobre infecciones específicas y su asociación con estas enfermedades.

**Palabras clave:** Enfermedad cardiovascular, Aterosclerosis, Inflamación e Infección.

### ABSTRACT

**Background:** Cardiovascular diseases (CVD) represent one of the major public health problems; ischemic heart disease is the leading cause of death in people over 45 years of age, followed by stroke (CVA). Atherosclerosis is the major pathogenic mechanism associated with both diseases and it involves lipid accumulation in the vascular endothelium, resulting from complex molecular and cellular responses that may be described as progressive and chronic inflammatory disease associated with infection.

**Objective:** To update the knowledge on molecular aspects and involvement of infections and inflammatory response in the pathogenesis of atherosclerotic plaque.

**Methods:** The literature available in English and Spanish published between 1978 and 2012 was reviewed. Using key terms *cardiovascular diseases, atherosclerosis, inflammation and infection* and their equivalents in Spanish, Medline was accessed, division Highwire Library of Stanford University and the Virtual Health Library, further physical information was acquired in local libraries. The unit of analysis was the association between infection and atherosclerotic disease.

**Results:** The available literature contains numerous scientific evidences to support from a molecular level, the involvement of infections in the development of atherosclerotic diseases through inflammatory mechanisms of endothelial injury.

**Conclusion:** Infections arise as emerging risk factors for cardiovascular disease and it is necessary to increase the level of knowledge about specific infections and their association with these diseases.

**Keywords:** Cardiovascular disease, Atherosclerosis, Inflammation and Infection.

**Recibido:** Mayo 30 de 2012

**Aceptado:** Junio 5 de 2012

---

1 MSc. en Inmunología. Centro de Investigaciones Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre Barranquilla. ftorres@unilibrebaq.edu.co

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) corresponden a un conjunto de patologías relacionadas con el corazón y los vasos sanguíneos. Actualmente representan uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la ECV como la principal causa de muerte en todo el mundo, argumentando que cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa (1). Se calcula que en el 2004, murieron por esta causa, aproximadamente 17,3 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo (2); 7,3 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,2 millones a los accidentes vasculares cerebrales (AVC). Las muertes por ECV afectan por igual a ambos sexos, y más del 80% se producen en países de ingresos bajos y medios. Se calcula que para el 2030 morirán cerca de 23,6 millones de personas por ECV, sobre todo por cardiopatías y AVC, y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte a nivel mundial (3).

En Colombia, la enfermedad isquémica del corazón (EIC) es la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres mayores de 45 años, superando a las muertes violentas y los diferentes tipos cánceres. La tasa de mortalidad atribuible a la EIC fue de 107,3 por 100.000 habitantes en personas de 45 a 64 años, y de 867,1 por 100.000 habitantes para personas mayores de 65 años (4).

Al parecer el envejecimiento de la población, la epidemia de obesidad, la falta de implementación de estrategias de prevención, ausencia en el control de factores de riesgo, la no utilización de las intervenciones en el manejo del síndrome coronario agudo y la falta de conciencia sobre el problema, son factores que pueden empeorar esta situación.

Por tal motivo es fundamental mejorar la adopción de las guías de prevención y tratamiento de la enfermedad coronaria tanto a nivel clínico como comunitario (4).

En el departamento del Atlántico, especialmente en la subregión metropolitana (Barranquilla), las enfermedades isquémicas del corazón representan la principal causa de muerte a nivel general de la población, aproximadamente unas 1.116 defunciones reportadas en el año 2009; con una tasa de mortalidad de 59,6 por cada 100 mil habitantes. Le siguen las enfermedades cerebrovasculares, con un total de 645 defunciones y una tasa de mortalidad de 34,4 por cada 100 mil habitantes (5).

Una de las principales características de la ECV es su etiología de carácter multifactorial (6), algunas de tipo constitucional o genéticos (menos controlables) y otras adquiridas o ambientales, sobre las que potencialmente podría intervenir. Algunos estudios epidemiológicos de carácter prospectivo entre poblaciones bien delimitadas, argumentan que los factores de riesgo que participan en la etiopatogenia de las ECV tienen un efecto multiplicativo; es decir, la intervención de dos agrava el problema más o menos cuatro veces, y cuando hay tres el índice se incrementa hasta siete veces (7).

Datos epidemiológicos consideran al Síndrome Metabólico (SM) como el principal conductor de la epidemia de ECV en el mundo (8); se estima que alrededor de un 25% de la población adulta a nivel mundial tiene SM. Estos pacientes tienen dos veces más probabilidad de morir y tres veces más probabilidad de tener un infarto agudo de miocardio o un accidente cerebrovascular, en comparación con la población que no padece el síndrome; como también cinco veces más riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (8).

En los últimos años, se han visto implicados algunos agentes infecciosos como contribuyentes o inductores en la patogénesis de la lesión endotelial y la formación de la placa aterosclerótica, por ejemplo: *Chlamydia pneumoniae*, *Citomegalovirus*, *Herpes simplex*, *Virus Coxsackie B3*, *Helicobacter pylori*, entre otros (9). Estos microorganismos han sido identificados en lesiones ateromatosas de arterias coronarias (10, 11). De estos agentes, *Chlamydia pneumoniae* es el que más se ha investigado en relación con la aterosclerosis y ECV en general.

En la presente revisión bibliográfica se mencionarán los aspectos moleculares asociados con la ECV, como también la participación de las infecciones y la respuesta inflamatoria en la patogénesis de la placa aterosclerótica, los cuales han sido considerados, recientemente, como factores de riesgo emergentes en la etiopatogenia de la ECV (12).

### METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura disponible publicada en las cuatro últimas décadas, de 1978 hasta 2012, sobre el tema de la participación de las infecciones en la patogenia de la enfermedad aterosclerótica a través de un mecanismo inflamatorio. Se accedió a la base de datos de Medline, a través de Proquest y Ovid, utilizando los términos de búsqueda *cardiovascular diseases*, *atherosclerosis*, *inflammation* e *infection* y sus equivalentes en el idioma español. Se consultaron revistas de la American Heart Association, a través de la división Highwire de la Biblioteca de la Universidad de Stanford y revistas disponibles en las bibliotecas de la región. La unidad de análisis del presente artículo la constituyó la asociación entre infección y enfermedad aterosclerótica desde la óptica molecular del proceso inflamatorio.

### RESULTADOS

#### Aspectos moleculares de la aterosclerosis y su rol

**en la ECV:** La aterosclerosis es el mecanismo patogénico más frecuente asociado a la enfermedad cardiovascular como también a los accidentes cerebrovasculares. El proceso de aterosclerosis ha sido considerado, tradicionalmente, como una acumulación de lípidos en el interior del endotelio vascular, debido al aumento de colesterol en el plasma, principalmente los provenientes de lipoproteínas de baja densidad (LDL), uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis (12). Sin embargo, las lesiones ateroscleróticas representan una serie de respuestas moleculares y celulares altamente específicas que pueden ser descritas en forma más apropiada como una enfermedad inflamatoria.

La lesión aterosclerótica más incipiente es la denominada estría grasa, la cual es común encontrarla desde la infancia o en adultos jóvenes (13). La estría grasa es una lesión inflamatoria pura consistente únicamente de macrófagos provenientes de monocitos y linfocitos T (13). En personas con hipercolesterolemia, la migración de estas células es precedida por el depósito extracelular de lípidos.

Numerosas observaciones en humanos y animales han llevado a la formulación de la hipótesis de la respuesta al daño, del proceso aterosclerótico. Las versiones más recientes de esta hipótesis enfatizan la importancia de la disfunción endotelial (14). Diversos fenotipos relacionados con la obesidad visceral abdominal, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, y elementos protrombóticos y procoagulantes, se han establecido claramente como desencadenantes y promotores de la disfunción endotelial (14).

Entre las principales causas de disfunción endotelial se incluyen niveles elevados de LDL, presencia de LDL modificado, radicales libres provenientes del tabaco, hipertensión, diabetes mellitus, alteraciones genéticas, concentraciones elevadas de homocisteína, agentes infecciosos (*Chlamydia pneumoniae* y *Citomegalovirus*), entre otros factores (15).

La disfunción endotelial resulta del daño al endotelio y sus correspondientes respuestas inflamatorias compensatorias. De esta manera, las diferentes formas de daño endotelial incrementan la adhesividad del endotelio con respecto a los leucocitos y las plaquetas, así como su permeabilidad. El daño también induce, al endotelio, a tener propiedades procoagulantes en lugar de propiedades anticoagulantes, así como la generación de moléculas vasoactivas, citoquinas y factores de crecimiento. Si la respuesta inflamatoria no se neutraliza adecuadamente o no se remueve el agente dañino, puede continuar en forma indefinida. Lo anterior promueve respuestas de estimulación de la migración y proliferación de la capa muscular vascular. De continuar este proceso, ocurre aumento del grosor de la pared vascular, el cual es compensado en forma inicial por una dilatación gradual, hasta un punto en donde el lumen vascular comienza a ser disminuido (16).

El papel de los macrófagos en la génesis de la lesión endotelial aterosclerótica es primordial, y se encuentra íntimamente relacionado a la capacidad de adhesividad y penetración a la pared vascular de los monocitos circulantes en el torrente sanguíneo. Se ha postulado que al lesionarse el endotelio, se codifica la transcripción nuclear de proteínas que expresan cantidades elevadas de moléculas de adhesión denominadas: moléculas de adhesión intracelular-1 (ICAM-1, por sus siglas en inglés), y

moléculas celulares de adhesión vascular (VCAM, por sus siglas en inglés). Estas sustancias endoteliales son los factores que ejercen una atracción de monocitos circulantes hacia la pared endotelial del vaso sanguíneo (17).

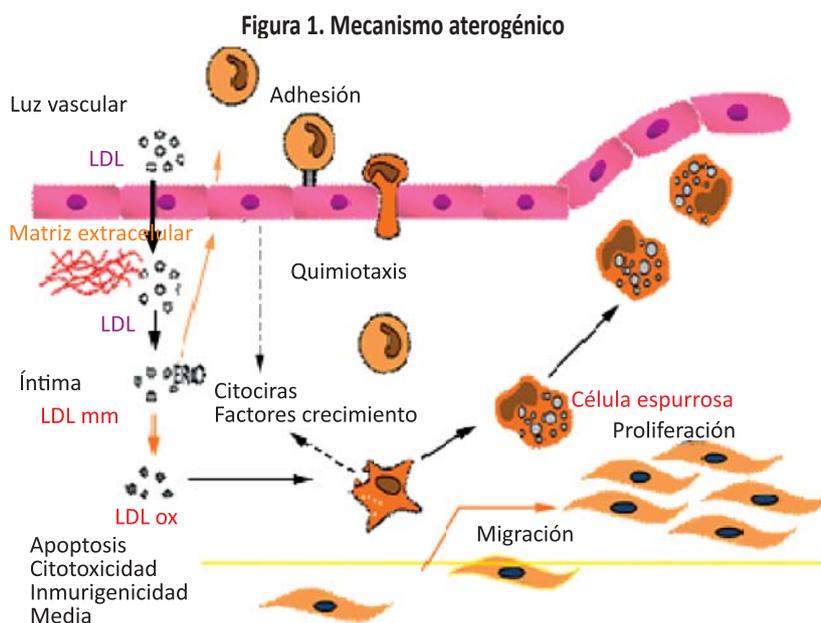
Conforme progresa el daño vascular, cantidades elevadas de una quimosina es expresada y secretada por las células endoteliales y las células de músculo liso vascular, denominado: proteína quimioatrayente de macrófagos (MCP-1, por sus siglas en inglés). Esta sustancia ejerce un efecto sobre los monocitos, activándolos y diferenciándolos en macrófagos activos que capturan y engloban ávidamente LDL oxidado. Otra sustancia importante que es expresada en la célula endotelial es el factor estimulante de colonia de macrófagos (M-CSF) que influye en la diferenciación de monocitos a macrófagos en la pared vascular (18).

A nivel endotelial se lleva a cabo la inducción en la expresión de moléculas de adhesión que facilitan la entrada de estas células inflamatorias a los tejidos donde va a ocurrir la reacción inflamatoria. La inducción a través de citoquinas de células B en la producción de anticuerpos es otro medio de respuesta a cualquier lesión o trauma. Cabe señalar que es particularmente importante la función del hígado como la fuente principal en la producción de una gran cantidad de reactantes de fase aguda, que son sintetizados por los hepatocitos como respuesta indirecta a la lesión o daño, siendo por mucho, los más importantes, la proteína C reactiva (PCR), y el amiloide sérico A (19).

Estos reactantes de fase aguda tienen vínculos muy claros con el sistema inmune adquirido, específicamente con las células T, que al presentar sus señales a las células del sistema inmune innato, promueven importantes respuestas. Es una red compleja que

involucra la liberación de estimuladores y factores solubles hacia la circulación, para poder obtener la respuesta inmune apropiada hacia una agresión (Figura 1). Es a través de estas sustancias liberadas por las que se han podido efectuar mediciones para utilizarlas como marcadores de enfermedades, y se han estudiado para determinar si se encuentran involucradas en el proceso patogénico.

Una parte de las citoquinas circulantes proviene de la misma pared vascular, y la secreción de estas citoquinas actúa sobre el hígado para lograr la reacción de fase aguda; concomitantemente se incrementa la secreción de moléculas de adhesión denominadas ICAM-1 y VCAM-1, que facilitan la entrada de células inflamatorias en la pared de los vasos. El tejido adiposo mismo y los macrófagos se consideran



**Fuente:** Céspedes E. Conferencia Aterosclerosis y sus factores de riesgo. Citado por Borrero *et al.* (20)

Con la liberación de estos mediadores, principalmente desde las células del sistema inmune hacia la circulación, se obtiene la oportunidad de comenzar a considerar marcadores de inflamación (21). Las citoquinas actuarán finalmente sobre el hígado para liberar ciertos reactantes de fase aguda, los cuales, en su paso final, se constituyen en marcadores secundarios del efecto de estas citoquinas, teniendo entre las más importantes a la interleuquina 1-beta, interleuquina 6, y el factor de necrosis tumoral alfa, quienes estimulan la producción de dichos reactantes como la proteína C reactiva, el fibrinógeno y el amiloide sérico A.

otras fuentes importantes de citoquinas, las cuales también influyen sobre el hígado.

El componente final es el del corazón, en el cual el tejido miocárdico también libera citoquinas que llevan finalmente a la producción de proteína C reactiva, fibrinógeno y amiloide sérico A (22). Todos estos pasos se encuentran integrados a los procesos que intervienen en el desarrollo de la aterosclerosis, debido a que en las lesiones ateroscleróticas existe evidencia de una respuesta inflamatoria.

Los linfocitos T, son las células más predominantes

que se encuentran en las regiones anatómicas de las placas ateromatosas. Los macrófagos también son muy abundantes en estos sitios, y las células musculares lisas que están presentes en estas lesiones representan la huella distintiva de que ha existido una activación del sistema inmune (23).

Algunos estudios sugieren que agentes infecciosos como *Chlamydia pneumoniae* y *Citomegalovirus*, pueden generar respuestas inflamatorias proateroscleróticas, en particular las infecciones latentes o persistentes (24).

**Papel de las infecciones en la etiopatogenia de la aterosclerosis:** 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 *C. pneumoniae* (25).

En las últimas décadas se ha demostrado el papel importante que desempeña la inflamación 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 (26).

La cuestión de si las infecciones pueden causar lesiones arteriales difusas y crónicas, ha sido motivo de debate por muchos años. Sin embargo, solo 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 este podría ser causado por agentes infecciosos. Entre estos, *C. pneumoniae* parece ser, en el momento actual, el agente más probable y sobre el cual más estudios se han publicado (27).

El primer agente infeccioso identificado de manera directa con la aterosclerosis fue un tipo apícola de herpesvirus (asociado a la enfermedad de Mareck), el cual fue inoculado en gallinas libres de todo tipo de infección y alimentadas con una dieta rica en colesterol por Fabricant *et al.* (28), en 1978. Luego del sacrificio de estos animales se apreciaron lesiones ateroscleróticas claramente visibles y de avanzado tipo, similares a las humanas. El mismo grupo inmunizó con posterioridad a este tipo de animales con el fin de prevenir el desarrollo de aterosclerosis tras de la inoculación, con resultados alentadores, documentando una particular acumulación de ésteres de colesterol en las células musculares lisas (29).

Actualmente, se han intentado esbozar probables mecanismos fisiopatológicos que relacionan la aterosclerosis con otros tipos de infecciones, por ejemplo: Se ha probado que la carga viral induce la secreción de compuestos protrombóticos como el factor tisular y la trombina (30). Además, las endotoxinas estimulan la Isoforma Inducible del Óxido Nítrico endotelial (iNOS). Esta carga viral facilita la inducción en el organismo de estímulos de proliferación celular que se ejemplifican en el caso del *Citomegalovirus*, el cual interactúa con la proteína p53, interfiriendo este con el ciclo celular normal hasta facilitar la reproducción, particularmente de miocitos (30).

Varias son las hipótesis que se han formulado para explicar los posibles mecanismos de la relación de *H. pylori* con la aterosclerosis. Es de especial interés la posibilidad que las infecciones gastrointestinales crónicas produzcan malabsorción y déficit de vitaminas B6 y B12, factores esenciales para la conversión de homocisteína en metionina. Por ende, la acción de este tipo de patógenos sería indirecta, vinculada con una hiperconcentración de homocisteína (31).

Hoy en día se sabe que muchos factores de riesgo inducen aterogénesis o disfunción endotelial, la cual terminará en daño vascular. Últimamente, han aparecido los llamados factores de riesgo emergentes, capaces de generar una respuesta inflamatoria crónica a nivel del endotelio vascular. Dentro de estos factores se destacan las infecciones por *Chlamydia pneumoniae*, *Citomegalovirus*, *Herpesvirus 1*, *Herpesvirus 2*, *Helicobacter pylori*, entre otros (32).

Estos agentes se han propuesto como inductores o potenciadores de la aterogénesis (32), ya que han sido identificados en lesiones ateromatosas de arterias coronarias (33, 34). De estos agentes, *Chlamydia pneumoniae* es el microbio que más se ha investigado en relación con la aterosclerosis; existen estudios epidemiológicos que han demostrado una asociación entre las pruebas serológicas de infección por *Chlamydia pneumoniae* y la aterosclerosis coronaria (35). Altos títulos de anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae* han sido usados como predictores de eventos adversos mediatos en pacientes quienes han tenido infartos de miocardio (36).

Se han descrito diversos mecanismos en los que *C. 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 *C. pneumoniae* infecta células endoteliales y macrófagos (37) (Figura 2).

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 *C. pneumoniae* en pacientes con enfermedad coronaria, en busca de establecer la

relación entre esta bacteria y la aterosclerosis (38).

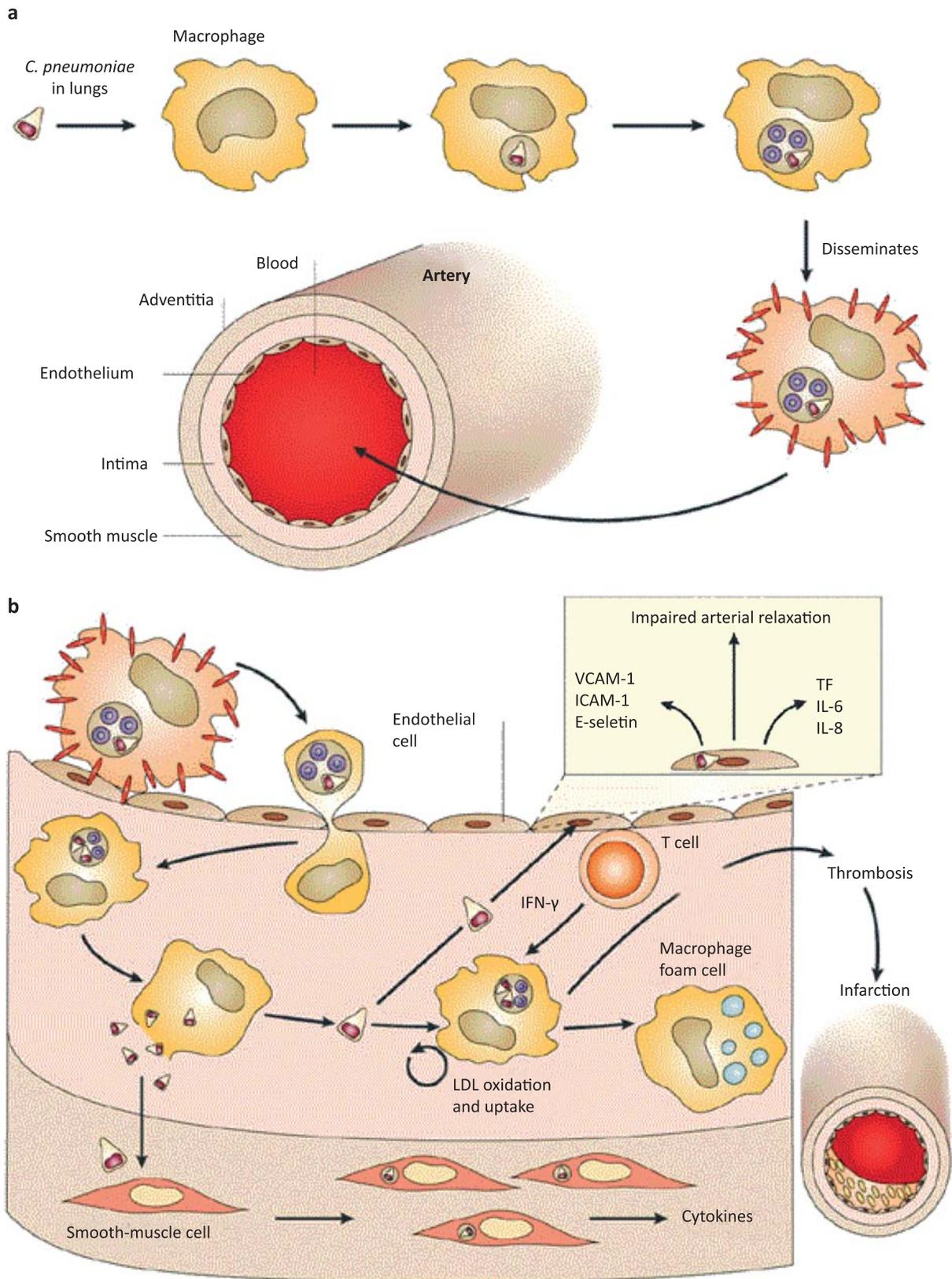
En 1986, Grayston *et al.* (39) aislaron *C. pneumoniae* a partir de muestras provenientes de pacientes con infección respiratoria aguda. Esta es la segunda bacteria más prevalente en las neumonías atípicas de la comunidad, cuyo contacto inicial suele ocurrir a la edad de 5 a 14 años. La reinfección a lo largo de la vida por *C. pneumoniae* es un hecho muy frecuente y común, a tal punto que se estima que el 86% de la población adulta ha estado en contacto con la bacteria.

Es considerado un patógeno intracelular obligado, con un ciclo de vida muy peculiar. En general, *C. pneumoniae* entra en el organismo a través de la vía respiratoria y sale de las células en forma de espora 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 invaden otras células huésped.

*C. 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 periodos prolongados, no detectable por el sistema inmunitario y sin reaccionar a antimicrobianos que interfieren con el metabolismo bacteriano.

El primer dato de una relación entre *C. pneumoniae* y arteriopatía coronaria fue reportado por Saikku *et al.* (40)., en la Universidad de Helsinki en 1988. Después de los informes iniciales que relacionaban miocarditis y embolia arterial con infección por

Figura 2. Probable mecanismo de inicio y aceleración de la aterosclerosis por *C. pneumoniae*



Fuente: Kalayoglu *et al.* (37)

*Chlamydia*. Ellos cuantificaron los títulos de anticuerpos contra *C. pneumoniae*, y descubrieron que los varones que experimentaban infarto miocárdico agudo, o que tenían arteriopatía coronaria, presentaban altos títulos de anticuerpos anti-*C. pneumoniae* que los testigos equiparables en edad y sexo.

Esta prueba serológica fue reforzada por los mismos investigadores cuando encontraron que pacientes hiperlipidémicos con serología positiva para *C. pneumoniae*, tuvieron 2,6 veces más probabilidad de presentar enfermedades cardiovasculares que los seronegativos. Desde entonces muchos exámenes serológicos se han realizado con el propósito de establecer alguna relación entre trastornos cardiovasculares y la presencia de anticuerpos dirigidos contra *C. pneumoniae*. Aunque no todos han sido positivos la mayoría de estos lo confirma (41).

Muchos estudios han demostrado odds ratio de dos o más, sugiriendo una real asociación entre los marcadores serológicos de infección por *C. pneumoniae* y enfermedad vascular. Un meta-análisis de dieciséis estudios prospectivos casos-controles arrojó una débil asociación entre altos títulos de anticuerpos contra *C. pneumoniae* y arteriopatía coronaria.

En relación al posible papel de *C. pneumoniae* en la aterosclerosis, desde 1992 se ha identificado la presencia de esta bacteria en arterias coronarias ateroscleróticas (42); los autores 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 *et al.* (43), 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 solo 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 *C. pneumoniae* comparado con el 4% de muestras de tejido no aterosclerótico).

Otro aspecto importante de la relación entre la infección por *C. 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. También la presencia de *Chlamydias* activas pudo ser cultivada en el 16% de las muestras obtenidas en esas placas. Otros estudios han confirmado la presencia y viabilidad de *C. pneumoniae* dentro de la placa aterosclerótica, no solo de arterias coronarias, sino también de otros lechos arteriales principales, en los cuales se desarrolla la enfermedad en pacientes jóvenes y ancianos (44).

El microorganismo se ha detectado por medio de microscopía electrónica, pruebas inmunocitoquímicas, inmunofluorescencia directa y cultivo directo (45).

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 su progresión. Otros estudios encontraron cambios vasculares in-

flamatorios luego de inoculaciones repetidas de *C. pneumoniae* (46-49).

En ratones transgénicos deficientes de apo-E 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. Muhlestein *et al.* (43) indujeron aterogénesis por medio de la inoculación de *C. pneumoniae* en forma inhalatoria y en su estudio demostraron aceleración del desarrollo de aterosclerosis en los animales infectados.

Los estudios que se están llevando a cabo en numerosos laboratorios, y a los que pretende contribuir esta revisión, se centran principalmente en descifrar si las infecciones verdaderamente representan un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

En cuanto al manejo de las ECV, la lista de medicamentos formulados para esta patología es muy amplia, siendo los más utilizados los siguientes: diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (ECA), antagonistas del calcio, aspirina, metformina, insulina, estatina, entre otros. Teniendo en cuenta la participación de agentes infecciosos y moléculas proinflamatorias en la etiopatogenia de las ECV, el uso de anti-infecciosos (antibióticos y vacunas profilácticas) y antagonistas de citoquinas, podrían incluirse a esta larga lista. Sin embargo, en las guías de manejo para su prevención y control estos no están incluidos (50).

En conclusión, las infecciones surgen como factores de riesgo emergentes para las enfermedades cardiovasculares y es necesario aumentar el grado de conocimientos sobre infecciones específicas y su asociación con estas enfermedades.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006; 113(6):e85-151.
2. Roger VL. Epidemiology of Myocardial Infarction. *MedClin N Am*. 2007; 91:537-552.
3. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008; 117(4):25-146.
4. Así vamos en Salud.org; [página web en Internet]. Bogotá: Tendencias en salud en Colombia 2009 [actualizado 05 sep 2011; citado 9 mayo 2012]. Disponible en: <http://www.asivamosensalud.org/media/santafe/publicacion/027e8963b9e6cf9d65df7c7f53b8c380.pdf>
5. Gobernación del Atlántico. Plan de Desarrollo Departamental 2012-2015 "Atlántico más Social. Compromiso Social sobre lo Fundamental". [libro en Internet] [Citado junio 2 de 2012]. Disponible en: [http://educon.javeriana.edu.co/ofi/documentos/regionalizacion/Planes%20desarrollo/Departamentos/ATLANTICO%202012\\_2015.pdf](http://educon.javeriana.edu.co/ofi/documentos/regionalizacion/Planes%20desarrollo/Departamentos/ATLANTICO%202012_2015.pdf)
6. Kaski JC. Inflamación, infección y enfermedad coronaria: mitos y realidades. Conferencia Especial del XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. *RevEspCardiol* [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?pidet=11944](http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pidet=11944)

7. Ridker P, Libby P. Risk factors for atherothrombotic disease. In Zipes D, editor: Braunwalds heart disease: 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
8. Gurfinkel EP. Nuevos factores de riesgo cardiovascular. Cardiología basada en la evidencia y experiencia de la Fundación Favalaro. Buenos Aires: Editorial Guía; 2003.
9. Skarlatos S, Libby P, Egan D. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*. 1997; 96:4095-4103.
10. Sess R, Nicoletti M, Di Pietro M, Schiavoni G, Santino I, Zagaglia C, et al. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: current state and future perspectives. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009; 22(1): 9-14.
11. Linares Palomino JP, Gutiérrez Fernández C, López Estrada M, Rodríguez Fernández C, Maroto Vela E. Infección en Angiología y Cirugía Vasculat. Barcelona: URIACH; 1999.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285:2486-97.
13. Laguens RP, González PH. Patología de la aterosclerosis. En: Mautner B ed. Cardiología basada en la evidencia y experiencia de la Fundación Favalaro. Buenos Aires: Editorial Guía; 2003.
14. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994; 89:2462-2478.
15. Bermejo GJ, Martínez MP, Rodríguez JF, De la Torre M, Bustamante R, Guerrero A, et al. Inflamación e infección en la enfermedad coronaria estable y en el síndrome coronario agudo. *RevEspCardiol [en línea]* 2001 [fecha de acceso 3 de febrero de 2006]; 54:453-459. URL. Disponible en: [http://www.revesp-cardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mre- vista\\_cardio.fulltext?pid=11000056](http://www.revesp-cardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mre- vista_cardio.fulltext?pid=11000056)
16. Rodríguez J, Orbe J, Páramo J. Metaloproteasas, remodelado vascular y síndromes aterotrombóticos. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(9):959-67.
17. Russell, R. Atherosclerosis-An Inflammatory Disease. *N Eng J Med*; 1999; 340:115-126.
18. Ross R. Atherosclerosis - A problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Arteriosclerosis*. 1981; 1:293-311.
19. Rodríguez G, Mago N y Rosa F. El papel de la inflamación en la aterogénesis. *Invest Clin*. 2009; 50(1):109-129.
20. Borrero J, Céspedes M, Peña M, Suárez N, Olivero R. Mecanismos moleculares implicados en las enfermedades cardiovasculares aterotrombóticas. [Artículo en internet]. La Habana, Cuba: Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García"; [Citado 2012 abril 28]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol28\\_3\\_12/mgi08312.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol28_3_12/mgi08312.htm)
21. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105:1135-1143.
22. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006; 86:515-581.
23. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum J, Hansson G. T lymphocytes from

- human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92:3893-97.
24. Ayada K, Yokota K, Kobayashi K, Shoenfeld Y, Matsuura E, Oguma K. Chronic infections and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1108:594-602.
  25. Shi Y, Tokunaga O. Chlamydia pneumoniae and multiple infections in the aorta contribute to atherosclerosis. *Pathol Int*. 2002 Dec; 52(12):755-63.
  26. Gawaz M, Langer H, May A. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2006; 115:3378-84.
  27. 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/lar10257\\_fm](http://www.mja.com.au/public/issues/177_10_181102/lar10257_fm)
  28. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med*. 1978; 148:335-340.
  29. Fabricant CG, Hajjar DP, Minnick CR, Fabricant J. Herpesvirus infection enhances cholesterol and cholesteryl ester accumulation in cultured arterial smooth muscle cells. *Am J Pathol*. 1981; 105:176-184.
  30. Epstein SE, Speir E, Zhou YF, Guetta E, Leon M, Finkel T. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. *Lancet*. 1996; 348:S13-S16.
  31. Sung JJ, Sanderson JE. Hyperhomocysteinemia, Helicobacter pylori, and coronary heart disease. *Heart*. 1996; 76:305-307.
  32. Stassen FR, Vainas T, Bruggeman CA. Infection and atherosclerosis: an alternative view on an out dated hypothesis. *Pharmacol Rep*. 2008; 60(1):85-92.
  33. Muhlestein J B. Infección crónica y arteriopatía coronaria. *Medical Clinics of North America (ed español)*. 2000; 84:127-152.
  34. Gurfinkel EP. 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?pidet=10021525](http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?pidet=10021525)
  35. Campbell LA, Kuo CC. Chlamydia pneumoniae--an infectious risk factor for atherosclerosis? *Nat Rev Microbiol*. 2004; 2(1):23-32.
  36. Villegas E, Sorlózano A, Gutiérrez J. Serological diagnosis of Chlamydia pneumoniae infection: limitations and perspectives. *J Med Microbiol*. 2010; 59:1267-74.
  37. Kalayoglu MV, Hoerneman B, LaVerda D, Morrison SG, Morrison RP, Byrne GI. Cellular oxidation of low density lipoprotein by Chlamydia pneumoniae. *J Infect Dis*. 1999; 180: 780-90.
  38. Bauriedel G, Hutter R, Lüderitz B. Azithromycin, Chlamydia pneumoniae, and intimal thickening. *Circulation*. 1998; 98:2357.
  39. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, Aitman JA. New Chlamydia psittaci strain called TWAR from acute respiratory tract infections. *J Med*. 1986; 315:161-8.
  40. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmäki E. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med*. 1992; 116:273-8.
  41. Ridker P, Kundsinn R, Stampfer M. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation*. 1999; 99:1161-65.
  42. Shor A, Kuo CC, Patton DL. Detection of Chlamydia pneumoniae in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J*. 1992; 82:15861.

43. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, Radicke E, Thomson MJ, Karagounis LA, et al. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27:1555-61.
44. Garcia A, Bustamante J, Zapata J, Atehortua S, Bañol J, Barrera M, Guete JC, Marin A. Detección de Chlamydia pneumoniae en válvulas aórticas y mitrales humanas. *RevFedArg-Cardiol.* 2003; 32:209-219.
45. Boman J, Hammerschlag MR. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: critical assessment of diagnostic methods and relevance to treatment studies. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15:1-20.
46. Korner I, Blatz R, Wittig I, Pfeiffer D, Ruhlmann C. Serological evidence of Chlamydia pneumoniae lipopolysaccharide antibodies in atherosclerosis of various vascular regions. *Vasa.* 1999; 28:259-63.
47. Fong IW, Chiu B, Viira E, Jang D, Mahony JB. De novo induction of atherosclerosis by Chlamydia pneumoniae in a rabbit model. *Infection and Immunity.* 1999; 67:6048-55.
48. Watson C, Alp NJ. Role of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis. *Clinical Science.* 2008; 114:509-31.
49. Fong IW, Chiu B, Viira E, Jang D, Fong M, Peeling R, et al. Can an antibiotic (Macrolide) prevent Chlamydia pneumoniae-induced atherosclerosis in a rabbit model?. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 1999; 6:891-94.
50. Prevención de las enfermedades cardiovasculares. Guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008.