

# Infecciones y arteriosclerosis: ¿ciencia o ficción?

(Infections and atherosclerosis: science or fiction?)

La hipótesis de que las enfermedades infecciosas pueden estar involucradas como factores etiológicos de la enfermedad cardiovascular es una de las más antiguas hipótesis etiopatogénicas de la arteriosclerosis<sup>1</sup>. No obstante, a pesar de que a finales del siglo XIX una serie de experimentos en animales demostraron la posibilidad de inducir arteriosclerosis con agentes infecciosos, esta idea fue prácticamente abandonada a principios del siglo XX, coincidiendo con el florecimiento del «modelo multicausal» de las enfermedades crónicas (también conocidas como «enfermedades no transmisibles»). No fue hasta alrededor de los años setenta cuando se produjo una reactivación de esta hipótesis, gracias a una serie de trabajos experimentales que establecieron su plausibilidad fisiopatológica<sup>2</sup>. Dichos trabajos propiciaron a su vez nuevos experimentos en animales, estudios clínicos, y, más recientemente, estudios epidemiológicos y ensayos clínicos en humanos.

## Evidencia experimental y de laboratorio

Inspirados por estudios de laboratorio que demostraron el carácter monoclonal de las células que se encuentran en la placa de arteriosclerosis<sup>3</sup>, otros estudios mostraron que pollos experimentalmente infectados con virus herpes son más propensos a desarrollar arteriosclerosis que pollos no infectados, particularmente cuando la infección era combinada con una dieta rica en colesterol<sup>4</sup>. Mas recientemente, modelos animales en ratas y en conejos han corroborado la posibilidad de inducción de arteriosclerosis con infecciones experimentales con citomegalovirus (CMV) y *Clamidia pneumoniae*<sup>5, 6</sup>. En el caso de la *C. pneumoniae*, el efecto se puede prevenir con la administración simultánea de antibióticos (azitromicina)<sup>6</sup>.

Otros estudios *in vitro* han demostrado que células de la pared arterial infectadas con virus herpes o con *C. pneumoniae* tienen mayor avidéz para la acumulación intracelular y oxidación de colesterol<sup>7-9</sup>. Asimismo, la infección de células arteriales de fibra lisa con CMV se asocia con cambios proliferativos de estas células<sup>10</sup>. Finalmente, el reciente desarrollo de las técnicas de PCR ha permitido identificar ADN de agentes infecciosos (CMV and *C. pneumoniae*) en el tejido y en células extraídas de placas de arteriosclerosis en autopsias y aterectomías<sup>11,12</sup>.

## Observaciones clínicas y epidemiológicas

No fue hasta finales de los años ochenta cuando se publicaron las primeras observaciones epidemiológicas que relacionaban las infecciones por CMV<sup>13</sup>, *C. pneumoniae*<sup>14</sup> y *Helicobacter pylori*<sup>15</sup> con la enfermedad coronaria clínica. En los últimos diez años, estos tres agentes infecciosos han sido asociados con diversas formas de enfermedad arteriosclerótica en otros estudios, aunque hasta recientemente, se ha tratado casi exclusivamente de estudios transversales o estudios clínicos en pacientes con trasplante de corazón o angioplastia coronaria, y muchos de ellos sin un control adecuado de posibles factores de confusión<sup>16</sup>.

Los resultados de estudios prospectivos publicados en los últimos dos años no han contribuido precisamente a clarificar la situación. Estudios prospectivos de incidencia y/o de mortalidad por enfermedad cardiovascular en relación con la presencia de anticuerpos contra *C. pneumoniae* han producido resultados negativos<sup>17,18</sup>, ambiguos<sup>19</sup>, o positivos<sup>20</sup>; con respecto a CMV, los estudios prospectivos han dado resultados negativos<sup>20,21</sup>, o positivos<sup>22</sup>, mientras que con respecto a *H. pylori*, los resultados han sido mayormente negativos<sup>23,24</sup>.

## Ensayos clínicos

Los resultados de dos ensayos clínicos controlados han mostrado que pacientes con cardiopatía isquémica tratados con antibióticos activos contra *C. pneumoniae* (macrólidos) tienen una menor tasa de recurrencia de episodios coronarios que pacientes tratados con placebo<sup>25, 26</sup>. No obstante, estos estudios tenían un tamaño muestral y un tiempo de seguimiento limitados. En al menos uno de ellos, la prolongación del periodo de seguimiento no resultó en una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados con antibiótico y con placebo<sup>27</sup>. Otro reciente ensayo clínico, también con un pequeño tamaño muestral, ha sido negativo<sup>28</sup>. En la actualidad hay en marcha otros estudios con macrólidos en pacientes supervivientes de un infarto de miocardio<sup>29</sup>; estos estudios, con un tamaño muestral mayor y más rigor metodológico deben acabar por resolver la cuestión de si estos antibióticos son útiles para la prevención secundaria del infarto de miocardio.

## Comentario

Indudablemente, la asociación epidemiológica entre infección y arteriosclerosis podría deberse a un efecto espúreo a causa de factores de confusión (por ejemplo, el bajo nivel socioeconómico, la diabetes, o el consumo de tabaco)<sup>16</sup>. Por otra parte, es importante señalar que ciertas limitaciones de diseño en los estudios epidemiológicos, incluyendo errores de medida y sesgos de supervivencia, tienden a introducir sesgos en favor de la hipótesis nula<sup>30</sup>, lo cual ayudaría a explicar las inconsistencias de la evidencia epidemiológica y el hecho de que algunos estudios han sido negativos. En cualquier caso, es importante evaluar estos resultados epidemiológicos en el contexto del conjunto de los resultados experimentales y de laboratorio que avalan la credibilidad de la hipótesis del posible papel de agentes infecciosos en la enfermedad cardiovascular. Esto es así particularmente en el caso del CMV y la *C. pneumoniae*, agentes altamente prevalentes en población sana, generalmente causantes de procesos mórbidos banales y capaces de mantenerse por largo tiempo en el organismo en estado de latencia (posiblemente en el tejido de la pared arterial)<sup>31</sup>. Es posible que reactivaciones periódicas de estos agentes resulten en daños en la pared arterial que desencadenen o favorezcan el proceso de formación de la placa de arteriosclerosis por mecanismos diversos. Esta hipótesis es consistente con la visión moderna del proceso fisiopatológico de la arteriosclerosis como un fenómeno esencialmente inflamatorio<sup>32</sup>, visión que revitaliza una de las más antiguas teorías etiopatogénicas de la enfermedad<sup>1</sup>. Es concebible que ciertos agentes infecciosos puedan actuar como desencadenantes de este proceso inflamatorio que deriva en arteriosclerosis.

Por otra parte, aunque la mayor parte de los estudios epidemiológicos y experimentales en los últimos años se han centrado en el posible efecto aterogénico de un par o tres de organismos (CMV, *C. pneumoniae* y *H. pylori*), otras infecciones se han encontrado también clínica o epidemiológicamente asociadas a la cardiopatía isquémica, incluyendo el virus coxsackie<sup>33</sup>, el virus de la hepatitis A<sup>34</sup>, la enfermedad periodontal<sup>35</sup>, las infecciones respiratorias agudas<sup>36</sup> y la infección por *Coxiella burnetii*<sup>37</sup>. Además, es importante recordar que otros agentes infecciosos (salmonella, estreptococo) fueron vinculados a la arteriosclerosis en estudios experimentales en animales realizados a finales del siglo XIX, de lo que se infiere la posibilidad de que la relación entre agentes infecciosos y arteriosclerosis pueda tener un carácter más genérico del que ha sido propuesto<sup>1</sup>.

Lógicamente, las implicaciones para la epidemiología y la salud pública de esta hipótesis podrían ser extremadamente importantes. En primer lugar, a nivel con-

ceptual, esta hipótesis pone una vez más en tela de juicio la clásica dicotomía entre «enfermedades infecciosas» (o «transmisibles») y «enfermedades crónicas» (o «no transmisibles»). Esta taxonomía, todavía prevalente tanto en el marco conceptual del pensamiento epidemiológico como a nivel estructural en el organigrama de instituciones académicas y de salud (por ejemplo, los programas de la Organización Mundial de la Salud), ya ha sido recientemente cuestionada por el demostrado papel etiológico de agentes infecciosos en la úlcera péptica gastroduodenal, cáncer de cuello uterino, asma y diabetes<sup>38</sup>. La posibilidad de que agentes infecciosos puedan participar en la etiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares, consideradas como uno de los paradigmas emblemáticos de las patologías «crónicas-no transmisibles», sugiere de nuevo que la tradicional dicotomía entre enfermedades infecciosas y enfermedades crónicas necesita ser seriamente reconsiderada. No obstante lo anterior, es importante señalar que esta teoría no es incompatible con la teoría «multicausal» de la enfermedad cardiovascular. Parece claro que las infecciones actuarían como factores iniciadores o coadyuvantes de la lesión endotelial y de la acumulación de lípidos en la placa arteriosclerótica. Así, resultados experimentales en animales sugieren la existencia de un efecto sinérgico entre las infecciones y la dieta alta en colesterol en su relación con la arteriosclerosis<sup>4, 6</sup>. Las infecciones constituirían una causa ni necesaria ni suficiente que, actuando conjuntamente con otros factores tóxicos, metabólicos y mecánicos (tabaco, colesterol, presión arterial), potenciaría su potencial aterogénico. Esta noción podría también ayudar a explicar por qué ciertos estudios en cohortes de personas de bajo riesgo, como por ejemplo los resultados en la cohorte de los médicos americanos<sup>17, 21</sup> han producido resultados negativos<sup>39</sup>, así como la posible inconsistencia de esta hipótesis con el hecho de que las enfermedades cardiovasculares son relativamente poco frecuentes en países en desarrollo con una elevada prevalencia de enfermedades infecciosas, pero también con menor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular<sup>1</sup>.

La hipótesis infecciosa de la enfermedad cardiovascular, combinada con el hecho bien establecido de que la arteriosclerosis comienza a desarrollarse en la infancia<sup>40, 41</sup>, abre la posibilidad de que los cambios seculares en la incidencia de ciertas infecciones en la infancia y la juventud contribuyan a explicar los cambios en la incidencia y en la mortalidad de las enfermedades cardiovasculares en las últimas décadas<sup>1</sup>.

Finalmente, las implicaciones de esta hipótesis para la salud pública podrían ser mucho más que académicas. Dada la importancia de las enfermedades cardiovasculares en el patrón de morbi-mortalidad predominante, si acabase de demostrarse que las infecciones pueden tener un papel, si bien parcial, en el de-

sarrollo de la arteriosclerosis, las implicaciones para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular serían enormes, incluyendo un replanteamiento de las pautas terapéuticas y preventivas actuales. La terapia antibiótica preventiva podría sumarse a las pautas de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, junto con la recientemente añadida pauta de administración de ácido acetilsalicílico, el abandono del tabaco y el control de los niveles lipídicos, del peso y de la presión arterial. No obstante, hasta conocer los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso, es imposible establecer pautas definitivas con respecto al uso de antibióticos, las cuales también tendrán que tener en cuenta los posibles efectos secundarios y el peligro de resistencias bacterianas que se derivarían de su aplicación sistemática a todos los pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular<sup>42</sup>.

Pero incluso en el supuesto de que dichos ensayos clínicos dieran resultados positivos, el uso rutinario de antibióticos para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares a nivel poblacional sería difícil de contemplar, dadas las necesarias consideraciones relativas al coste, a los efectos secundarios y al riesgo de resistencias. En la actualidad, existen esfuerzos para

la creación de vacunas contra dos de los agentes infecciosos más frecuentemente considerados como posiblemente aterogénicos, *C. pneumoniae*<sup>43</sup> y CMV<sup>44</sup>. No obstante, la relevancia de estas vacunas sería limitada si resulta que son múltiples los agentes infecciosos implicados, como se ha discutido anteriormente.

Entretanto, los esfuerzos preventivos contra la enfermedad cardiovascular deberán continuar centrados en la prevención del consumo de tabaco y del estrés psicosocial, así como en la promoción de una dieta sana, del ejercicio y de una vida saludable. Esto último, claro está, incluyendo la higiene personal y medio-ambiental, lo que, además de prevenir la ocurrencia de enfermedades infecciosas, puede (¿quién sabe?) quizá también contribuir a la prevención de las enfermedades cardiovasculares y otras patologías ... «crónicas».

**F. J. Nieto**

*Dpto. de Epidemiología Johns Hopkins University  
Baltimore, Maryland, EE.UU.*

Basada en la ponencia presentada en la XVII Reunión Científica de la SEE, Santiago de Compostela, 27-29 de Octubre de 1999.

1. Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998;148:937-48.
2. Virus infections and atherosclerosis. *Lancet*. 1978;2:821-2.
3. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:1753-6.
4. Fabricant CG, Fabricant J, Minick CR, Litrenta MM. Virus-induced atherosclerosis in chickens. *J Exp Med* 1978;148:335-40.
5. Zhou Y, Shou M, Harrell R, Unger E, Finkel T, Epstein S. Effect of latent cytomegalovirus infection of rats on the neointimal response of vascular balloon injury. *J Am Coll Cardiol* 1997;29 Suppl A:420A.
6. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, y cols. Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998;97:633-6.
7. Hajjar DP, Fabricant CG, Minick CR, Fabricant J. Virus-induced atherosclerosis. Herpesvirus infection alters aortic cholesterol metabolism and accumulation. *Am J Pathol* 1986;122:62-70.
8. Kalayoglu MV, Byrne GI. A *Chlamydia pneumoniae* component that induces macrophage foam cell formation is chlamydial lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1998;66:5067-72.
9. 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.
10. Speir E, Modali R, Huang ES, y cols. Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science* 1994;265:391-4.
11. Melnick JL, Hu C, Burek J, Adam E, DeBaakey ME. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. *J Med Virol* 1994;42:170-4.
12. Campbell LA, O'Brien ER, Cappuccio AL, y cols. Detection of *Chlamydia pneumoniae* TWAR in human coronary atherectomy tissues. *J Infect Dis* 1995;172:585-8.
13. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, y cols. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987;2:291-3.
14. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, y cols. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:983-6.
15. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, y cols. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437-9.
16. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.
17. Ridker PM, Kundsin RB, Stampfer MJ, Poulin S, Hennekens CH. Prospective study of *Chlamydia pneumoniae* IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1161-4.
18. Nieto FJ, Folsom AR, Sorlie PD, Grayston JT, Wang SP, Chambless LE. *Chlamydia pneumoniae* infection and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:149-56.
19. Strachan DP, Carrington D, Mendall MA, y cols. Relation of *Chlamydia pneumoniae* serology to mortality and incidence of ischaemic heart disease over 13 years in the Caerphilly prospective heart disease study. *BMJ* 1999;318: 1035-9.
20. Fagerberg B, Gnarpe J, Gnarpe H, Agewall S, Wikstrand J. *Chlamydia pneumoniae* but not cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease: a prospective study in middle-aged to elderly men with treated hypertension. *Stroke* 1999;30:299-305.

21. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1998;98:2796-9.
22. Sorlie PP, Nieto FJ, Adam E, Folsom AR, Shahar E, Massing M. A prospective study of cytomegalovirus, herpesvirus I and coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med* 2000; en prensa.
23. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, Chambless LE, Graham DY. Helicobacter pylori seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1998;98:845-50.
24. Whincup P, Danesh J, Walker M, y cols. Prospective Study of Potentially Virulent Strains of Helicobacter pylori and Coronary Heart Disease in Middle-Aged Men. *Circulation* 2000;101:1647-52.
25. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group. *Lancet* 1997;350:404-7.
26. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:404-7.
27. Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, Testa E, Livellara B, Mautner B. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS Study. *Eur Heart J* 1999;20:121-7.
28. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, y cols. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for Chlamydia pneumoniae infection: The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999;99:1540-7.
29. Grayston JT. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae for secondary prevention of cardiovascular events. *Circulation* 1998;97:1669-70.
30. Nieto FJ. Viruses and atherosclerosis: A critical review of the epidemiologic evidence. *Am Heart J*. 1999;138:453-460.
31. Bruggeman CA. Cytomegalovirus and latency: an overview. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1993;64:325-33.
32. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
33. Roivanen M, Alfthan G, Joensuu P. Enterovirus infections as a possible risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1999;98:2534-7.
34. Zhu J, Quyyumi A, Norman J. Total pathogen burden contributes incrementally to coronary artery disease risk and to C-reactive protein levels. *Circulation* 1998;98(1):1-42.
35. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-37.
36. Mattila KJ. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 1989;225:293-6.
37. Lovey PY, Morabia A, Bleed D, Peter O, Dupuis G, Petite J. Long term vascular complications of Coxiella burnetii infection in Switzerland: cohort study. *BMJ* 1999;319:284-6.
38. Danesh J, Newton R, Beral V. Epidemiology: A human Germ project? *Nature* 1997;389:21-4
39. Nieto FJ, Szklo M, Sorlie PD. Cytomegalovirus infection and coronary heart disease. *Circulation* 1999;100:139.
40. Strong JP, McGill HC, Jr. The pediatric aspects of atherosclerosis. *J Atheroscler Res* 1969;9:251-65.
41. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, y cols. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999;281:727-35.
42. Folsom AR. Antibiotics for prevention of myocardial infarction? Not yet! *JAMA* 1999;281:461-2.
43. Brunham RC, Zhang D. Transgene as vaccine for chlamydia. *Am Heart J* 1999;138:S519-22.
44. Plotkin SA. Vaccines for varicella-zoster virus and cytomegalovirus: recent progress. *Science* 1994;265:1383-5.