

# Papel de la infección y de la inflamación en la patogenia de la arteriosclerosis. ¿Qué papel se le puede reservar a *Chlamydia pneumoniae*?

Jesús Millán Núñez-Cortés y Raquel Mata-López

Departamento de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

---

A principios de la década de los años 90<sup>1</sup> resurgió el interés por estudiar la verosimilitud de la teoría infecciosa como origen de las lesiones vasculares arterioscleróticas, sobre todo a raíz del conocimiento del carácter inflamatorio crónico de la enfermedad vascular ateromatosa y del papel que desempeña la infiltración inflamatoria en la desestabilización y complicación de las placas. Además, se pudo comprobar que la infección es, por sí misma, capaz de causar cambios en la pared vascular, que son característicos del proceso aterogénico: activación de macrófagos y de células inmunes (linfocitos T), liberación de mediadores inflamatorios (IL-1, IL-6) y mayor oxidabilidad de lipoproteínas. Cada vez más, todos estos aspectos se tienen en consideración por lo que, en la práctica, el efecto beneficioso de los fármacos que disminuyen el riesgo cardiovascular (estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, aspirina) sobre estos aspectos ha ido adquiriendo una destacada relevancia, como valor añadido al simple efecto sobre un factor de riesgo en particular.

Adicionalmente, los marcadores biológicos sugerentes de infección o de respuesta inmune adaptativa se han convertido en potenciales dianas terapéuticas, a través de las intervenciones antiinfecciosas o antiinflamatorias<sup>2</sup>. Aún más, se ha invocado a determinados componentes macromolecu-

lares de gérmenes junto a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas como potenciales antígenos especialmente lesivos para la pared vascular, que podrían controlarse mediante una terapia inmunomoduladora<sup>3</sup>.

¿Cuál es el nexo de unión entre agente patógeno e inflamación vascular? Los agentes infecciosos ejercen efectos directos e indirectos sobre la pared arterial y favorecen el tropismo hacia el subendotelio de las células del sistema inmunológico. También se ha comprobado la activación y diferenciación de los monocitos, la adherencia de éstos al endotelio y la emigración al espacio subendotelial. Asimismo, se ha observado la transformación de los monocitos activados por las lipoproteínas oxidadas en macrófagos y en células espumosas, lo que crea una situación de permanente inflamación. En definitiva, un elemento clave es el depósito de monocitos infectados en la pared del vaso, o en la placa de ateroma, con las alteraciones locales que facilitan el desarrollo de una lesión vascular<sup>4</sup>.

Si bien los estudios más recientes se han centrado en 3 agentes infecciosos (citomegalivirus, *Helicobacter pylori* y, sobre todo, *Chlamydia pneumoniae*, se ha propuesto extender la posible implicación infecciosa en la enfermedad cardiovascular a otros agentes infecciosos, de los que las micobacterias son las primeras que han focalizado el interés. Este planteamiento se ha visto corroborado por la respuesta orgánica común a la infección por estos microorganismos, que se acompañaría de una elevación de la proteína C reactiva (PCR), de la IL-6 y de la homocisteína, como elementos patogénicos comunes de unión entre la infección y la lesión vascular<sup>5</sup>. De hecho, otros datos sugestivos de una reacción de fase aguda consecutiva a la infec-

---

Correspondencia: Prof. J. Millán Núñez-Cortés.  
Departamento de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: Jesus.millan@madrid.org

ción por *C. pneumoniae*, como es el caso de la hiperfibrinogenemia, también se han puesto de manifiesto en nuestro medio<sup>6</sup>.

Los argumentos a favor de que una bacteria intracelular gramnegativa, *C. pneumoniae*, es el microorganismo que, con más frecuencia, se puede encontrar asociado a la enfermedad vascular arteriosclerótica proceden de datos seroepidemiológicos y de detección del ADN del microorganismo en las lesiones ateroscleróticas<sup>7</sup>. Este último criterio se ha considerado desde el principio más significativo que la simple seropositividad<sup>8</sup>. La infección por *C. pneumoniae* puede estar implicada en las distintas fases del proceso aterogénico, en el inicio de la lesión ateromatosa, en el desarrollo y promoción de ésta y, eventualmente, en las complicaciones. La posibilidad de que la inflamación de la placa, de origen infeccioso, favorezca la progresión del proceso es un hecho que no admite mucha controversia<sup>9</sup>. Otra cosa es la especificidad del efecto cuando la infección está producida por *C. pneumoniae*. Sin embargo, el hecho de que se trate de un germen con ciclo biológico intracelular sí parece condicionar gran parte de los efectos que pueden estar relacionados con la afectación vascular. De hecho, se ha sugerido que los factores resultantes con más impacto en la patogenia del proceso parecen ser la degeneración celular inducida por el germen, la activación macrofágica y los fenómenos inflamatorios como consecuencia de la apoptosis<sup>4</sup>.

Un dato relevante es que, muy probablemente, el papel que desempeña la infección por *C. pneumoniae* no se encuentra relacionado con su asociación a otros factores de riesgo<sup>10</sup>, lo que quizás significa que se trata de un elemento muy a tener en cuenta, precisamente cuando no están presentes los factores tradicionales, como ocurre en un porcentaje muy considerable (casi el 50%) de los pacientes con cardiopatía isquémica<sup>11</sup>. En un trabajo publicado en este mismo número<sup>12</sup>, realizado en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, la prevalencia de seropositividad frente a *C. pneumoniae* era el factor más frecuente, más que cualquier otro de los analizados, y con diferencia estadísticamente significativa con respecto a una población control. En este sentido, se ha sugerido que en ausencia de otros factores de riesgo el papel de la infección, pero sobre todo de la subsiguiente respuesta inflamatoria, es el factor sobre el que reside el riesgo que acompaña a los individuos con antecedentes de infección por *C. pneumoniae*<sup>13</sup>.

Mediante la reacción en cadena de la polimerasa es posible detectar ADN de *C. pneumoniae* en las células mononucleares circulantes de pacientes

con arteriosclerosis asintomática. Este marcador se asocia de forma independiente con el grosor de la íntima-media carotídea<sup>14</sup>, así como se asociaba la seropositividad a un mayor grosor<sup>15</sup>.

Los estudios con animales de experimentación han sido definitivos para ilustrar que la simple infección por *C. pneumoniae* es capaz de causar lesiones arterioscleróticas<sup>16</sup>. Con mucha frecuencia se ha sido experimentado con el agente infeccioso como un factor adyuvante<sup>17</sup>. Así, por ejemplo, cuando se expone al animal de experimentación a una dieta rica en colesterol, la infección por *C. pneumoniae* acelera e incrementa el depósito vascular lipídico<sup>18</sup>. De forma similar, ratones apoE3-Leiden infectados con *C. pneumoniae* desarrollan lesiones arterioscleróticas complejas con mayor rapidez, gracias al proceso inflamatorio vascular que se produce, y que puede detectarse por infiltración de linfocitos T<sup>19</sup>. Asimismo, los animales con deficiente actividad del receptor para LDL sufren una aceleración de sus lesiones vasculares cuando se infectan con *C. pneumoniae*<sup>20</sup>.

Aún más, cuando se han estudiado pacientes hipercolesterolémicos, el efecto beneficioso de un tratamiento con estatinas sobre el grosor de la íntima carotídea es menor cuando los individuos tienen valores significativos de anticuerpos anti *C. pneumoniae*, aún cuando la infección no influya en el descenso de las cifras de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL)<sup>21</sup>. Quizá la clave puede estar en que la infección por *C. pneumoniae* es capaz de modificar desfavorablemente el comportamiento celular (adhesividad, movilidad, etc.), lo que puede ser un factor adicional a la hipercolesterolemia o contrarrestar en parte los beneficios del efecto hipocolesterolemiante de los fármacos. En nuestro grupo, algunos datos preliminares nos inducen a pensar en esta hipótesis<sup>22</sup>.

Como se señala anteriormente, la relación de la infección por *C. pneumoniae* con una mayor oxidación de lipoproteínas es un elemento bien conocido. Recientemente, se ha podido constatar de forma fehaciente que éste es un fenómeno relacionado con la génesis de radicales libres inducida por *C. pneumoniae*<sup>23</sup>.

Sería preciso considerar la elevada prevalencia de infección por *C. pneumoniae* en la población en general. No obstante, los datos suelen ser tozudos y, a pesar de este hecho, es muy consistente la mayor prevalencia en población con enfermedad vascular sintomática o asintomática cuando se compara con población control. En un estudio realizado en el ámbito de la atención primaria que se publica en este mismo número, y al que ya nos he-

mos referido, se aportan datos significativos al respecto<sup>12</sup>. Por otra parte, como acertadamente señalan los autores, dado que no hay una inmunidad de por vida tras la infección por *C. pneumoniae*, la presencia de anticuerpos IgG es sinónimo de infección y su persistencia tiene que interpretarse como un dato de infección persistente.

La infección activa por *C. pneumoniae* puede ser un elemento que hay que considerar en la desestabilización de la placa de ateroma<sup>24</sup>. Puede resultar determinante en el desarrollo de la aterotrombosis. Esto se debe, por una parte, al proceso inflamatorio subyacente y, por otra, al incremento en la liberación de metaloproteasas, que ocasiona una pérdida progresiva de la cápsula fibrosa.

## Bibliografía

1. Valtonen VV. Infection as a risk factor for infarction and atherosclerosis. *Ann Med*. 1991;23:539-43.
2. Lowe GD. The relationship between infection, inflammation and cardiovascular disease: an overview. *Ann Periodontol*. 2001;6:1-8.
3. Hansson GK, Zhou X, Tornquist E, Paulsson G. The role of adaptive immunity in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;902:53-62.
4. Millán Núñez-Cortés J, Álvarez Rodríguez Y, Álvarez Noves G, Torres Segovia FJ, Álvarez-Sala Walter L. Efectos *in vitro* de la infección por *Chlamydia pneumoniae* en células implicadas en el proceso aterogénico. *Clin Invest Arterioscl*. 2004;16:1-9.
5. Broxmeyer L. Heart Disease: the greatest "risk" factor of them all. *Med Hypotheses*. 2004;62:773-9.
6. Fernández Miranda C, Paz M, Aranda JL, Fuertes A, Gómez de la Cámara A. Infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con enfermedad coronaria. Relación con los valores de fibrinógeno. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:561-4.
7. Jahn J, Dalhoff K, Vatus HA. Coronary artery disease: an inflammatory or infectious process. *Basic Res Cardiol*. 2000;95:159-64.
8. Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW. *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation*. 1999;96:2144-8.
9. Van der Wal AC. *Chlamydia pneumoniae* inside the atherosclerotic plaque- does it affect plaque inflammation and plaque progression? *Cardiovasc Res*. 2002;56:178-80.
10. Ozsan M, Gungor C, Kahraman M, Ozkul A, Cinel L, Tezcaner T, et al. *Chlamydia* and atherosclerotic coronary arterial disease in Turkey. *Acta Cardiol*. 2000;55:295-300.
11. Gupta S, Camm AJ. *Chlamydia pneumoniae*, antimicrobial therapy and coronary heart disease: a critical overview. *Coron Artery Dis*. 1998;9:339-43.
12. Gallego-Luis R, Ruiz-García A, Gordillo-López FJ, Díaz-Puente MV, Esteban J, Gil de Miguel A. Estudio de casos y controles no emparejados: seropositividad de anticuerpos frente a *Chlamydia pneumoniae* y cardiopatía isquémica crónica. *Clin Invest Arterioscl*. 2006;18:1-8.
13. Tutuncu NB, Guvener N, Tutuncu T, Yilmaz M, Guvener M, Boke E, et al. *Chlamydia pneumoniae* seropositivity correlates with serum fibrinogen and lipoprotein a levels: any role in atherosclerosis? *Endocr J*. 2001;48:269-74.
14. Mitush R, Luedemann J, Word WG, Beger K, Schminke U, Suter M, et al. Asymptomatic carotid atherosclerosis is associated with circulating *Chlamydia Pneumoniae* DNA in younger normotensive subjects in a general population survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:386-91.
15. Schmidt C, Hulthe J, Wikstrand J, Gnarpe H, Gnarpe J, Agewall S, et al. *Chlamydia pneumoniae* seropositivity is associated with carotid artery intima-media thickness. *Stroke*. 2000;31:1526-31.
16. Fong IW. Value of animal models for *Chlamydia pneumoniae* -related atherosclerosis. *Am Heart J*. 1999;138:S512-3.
17. Campbell LA, Moazed TC, Kuo CC, Grayston JT. Preclinical models for *Chlamydia pneumoniae* and cardiovascular disease: hypercholesterolemic mice. *Clin Microbiol Infect*. 1998;4(Suppl 4):S23-32.
18. Erkkila L, Laitinen K, Haasio K, Tiirola T, Jauhiainen M, Lehr HA, et al. Heat shock protein 60 autoimmunity and early lipid lesions in cholesterol fed C57BL/6J mice during *Chlamydia pneumoniae* infection. *Atherosclerosis*. 2004;177:321-8.
19. Ezzahiri R, Nelissen-Vrancken HJ, Kurvers HA, Stasse FR, Vliegen I, Grauls GE, et al. *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*) accelerates the formation of complex atherosclerotic lesions in Apo E3-Leiden mice. *Cardiovasc Res*. 2002;56:269-76.
20. Hu H, Pierce GN, Zhong G. The atherogenic affects of *chlamydia* are dependent on serum cholesterol and specific to *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Invest*. 1999;103:747-53.
21. Sawayama Y, Tatsukawa M, Okada K, Maeda N, Shimizu C, Kikuchi K, et al. Association of *Chlamydia pneumoniae* antibody with the cholesterol-lowering effect of statins. *Atherosclerosis*. 2003;171:281-5.
22. Quesada Simón A. Estudio de los efectos de sueros y plasmas de sujetos normo e hiperlipémicos en células monocitofagocíticas humanas infectadas y sin infectar con *Chlamydia pneumoniae*. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid. 2004.
23. Kalvegren H, Bylin H, Leanderson P, Richter A, Grenegard M, Bengtsson T. *Chlamydia pneumoniae* induces oxide synthase and lipoxygenase-dependent production of reactive oxygen species in platelets. Effects on oxidation of low density lipoproteins. *Thromb Haemost*. 2005;94:327-35.
24. Ezzahiri R, Stassen FR, Kurvers HA, Van Pul MM, Kitslaar PJ, Bruggeman CA. *Chlamydia pneumoniae* infection induces an inestable atherosclerotic plaque phenotype in LDL-receptor, ApoE double knockout mice. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;26:88-95.