

Infección, *Chlamydia* y arteriosclerosis

J. Millán Núñez-Cortés

Servicio de Medicina Interna (III). Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Introducción

El proceso arteriosclerótico es claramente multifactorial y se produce a lo largo de años en los que van surgiendo cambios en la pared vascular arterial condicionados por distintos (y algunos de ellos, muy bien conocidos) factores de riesgo. Pero, con independencia de los factores de riesgo claramente identificados, otros adicionales pueden contribuir a la iniciación, la promoción y la rotura de la placa aterosclerótica, así como al desarrollo de fenómenos aterotrombóticos, que son los causantes –en última instancia– del accidente isquémico clínico.

Aunque puede resultar difícil establecer distintas fases evolutivas dentro del proceso arteriosclerótico, sí se puede hacer referencia a dos fases perfectamente diferenciadas. Una de ellas, caracterizada por la formación de la placa de ateroma (aterogénesis) y en la que son protagonistas los factores de riesgo cardiovascular, así como fenómenos patogénicos diversos: inflamación local, liberación de mediadores celulares y humorales, infiltración monocítico-macrofágica, depósito lipídico intra y extracelular, oxidación de lipoproteínas, proliferación de células musculares lisas, liberación de factores mitógenos, etc. La otra fase tiene lugar cuando la placa ateromatosa se complica (se lesiona o se rompe) y se ponen en marcha los mecanismos relacionados con la formación del trombo arterial intraluminal o intramural (trombogénesis). Esta fase está protagonizada por los factores relacionados con la hemostasia. Naturalmente, la diferencia entre ambas fases no tiene por qué estar muy clara habida cuenta de que pueden coexistir. De hecho,

la denominación actual de aterotrombosis se ajusta más y mejor para conceptualizar el proceso arteriosclerótico.

Sin embargo, algunos elementos son comunes durante todas las fases, y pueden resultar elementos clave en ciertos momentos. Nos referimos a la disfunción endotelial que define y caracteriza la lesión vascular arteriosclerótica. Así, la lesión orgánica (denudación) o funcional (disfunción) del endotelio vascular se considera que se encuentra tanto en el origen de los cambios iniciales arterioscleróticos como en la base del desencadenamiento de los fenómenos hemostáticos que conducen a la formación del trombo.

En este sentido, cabe señalar que han sido identificadas claramente las placas que pueden estar predispuestas al accidente trombótico. Son placas denominadas *vulnerables* por su capacidad para convertirse en placas *inestables* bajo el influjo de distintos factores (hipertensión, hipercolesterolemia, agresión endotelial por tóxicos derivados del tabaco, infección local, etc.). Las diferencias entre las placas *estables* y las vulnerables o inestables han sido bien estudiadas. Las primeras se caracterizan por un elevado componente fibrótico proliferativo, un núcleo lipídico no especialmente llamativo y lejano a la superficie endotelial y una cápsula fibrosa y gruesa. Por el contrario, en las placas vulnerables hay un predominio de componente inflamatorio (riqueza en macrófagos con abundantes enzimas), activación celular con expresión tisular de factores inflamatorios y procoagulantes, centro lipídico llamativo y próximo a la superficie, escaso componente fibrótico y cápsula fina. Esto configura un escenario especialmente predispuesto a la inestabilidad de la placa por la elevada probabilidad de su rotura y con una gran tendencia procoagulante como consecuencia de la expresión de factor tisular y de la exhibición del contenido lipídico una vez que se ha producido la rotura de la cápsula.

Correspondencia: Dr. J. Millán Núñez-Cortés
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Servicio de Medicina Interna (III).
C/. Dr. Esquerro, 46. 28007 Madrid. España.

Es bien conocido que la intensidad y la acumulación de factores de riesgo son causantes –al menos en gran parte– de la inestabilidad de la placa y de la producción de un accidente isquémico agudo. Sin embargo, no se debe olvidar que un 50% de los infartos de miocardio y de los accidentes cerebrovasculares no se acompaña de factores de riesgo claramente reconocibles, o su intensidad no aparenta ser definitivamente un elemento a tener en cuenta. En estos casos, sin duda se nos escapan otros elementos desencadenantes que pudiera haber, distintos de la propia evolución natural del proceso arteriosclerótico.

Infección y enfermedad vascular

La asociación entre infecciones crónicas y enfermedades crónicas es un hecho cotidiano. Recientemente se ha publicado una correcta revisión del tema¹, de donde se puede extraer ejemplos muy emblemáticos (tabla 1).

La pregunta que se podría plantear sería: ¿de qué forma la infección crónica se puede relacionar con la enfermedad vascular crónica? Este aspecto también ha sido revisado, y se ha publicado² una revisión en la que, de forma muy organizada, se hace referencia a los posibles efectos directos o indirectos de la infección sobre la pared vascular.

Entre los primeros, cabe señalar los que son debidos a la infección propia de la pared y que pueden generar la inflamación local y la inactivación de la proteína p53 con la consiguiente proliferación del músculo liso, o los que, estando relacionados con la lesión directa de la pared, se puedan producir por la infección sistémica, como es el caso de la lesión (o disfunción endotelial) que puede acompañar la liberación de endotoxinas.

Entre los segundos, se señalan los efectos indirectos sobre la pared vascular, y que pueden relacionarse con la reacción orgánica (aumentos de proteína C reactiva, leucocitos, citocinas y fibrinógeno) o con procesos de autoinmunidad, sobre la base de una eventual reactividad cruzada con antígenos bacterianos.

En el terreno de la aterogénesis se han identificado otros elementos patogénicos que podrían explicar la asociación de infección-arteriosclerosis, y que no son otra cosa que posibles acciones (directas o indirectas) del agente infeccioso que son suficientemente conocidas como trascendentales para el inicio o la progresión de la lesión arteriosclerótica.

Entre los efectos directos de agentes infecciosos, que pueden relacionarse con la aterogénesis, se encuentran: la lesión endotelial³, la disfunción endotelial⁴, la inflamación local^{3,5}, la proliferación

Tabla 1. Asociación entre infecciones crónicas y enfermedades crónicas

Agente	Enfermedad asociada
Virus de Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt Carcinoma nasofaríngeo
Virus hepatitis B	Hepatitis crónica Hepatocarcinoma
Virus hepatitis C	Hepatitis crónica Hepatocarcinoma
HIV	Sida
<i>Helicobacter pylori</i>	Gastritis crónica Úlcera péptica Carcinoma gástrico
Papilomavirus	Cáncer de pene, vulva, cérvix
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Enfermedad de Lyme
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Enfermedad respiratoria Enfermedad coronaria
Virus herpes	Sarcoma de Kaposi

del músculo liso^{5,6} y el aumento de la captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁷.

Entre los efectos a través de los que, de manera indirecta, puede influir una infección en el desarrollo de una lesión arteriosclerótica cabe señalar: la propia inflamación crónica con repercusión sobre el vaso⁸⁻¹⁰, el depósito de complejos Ag-Ac^{11,12} o la modificación de otros factores de riesgo como los lípidos¹³⁻¹⁵, la oxidación de lipoproteínas⁸, los niveles de homocisteína¹⁶ o los factores de riesgo relacionados con la coagulación (ante todo y fundamentalmente el fibrinógeno)⁸.

Cuando se ha intentado relacionar la infección crónica de ciertos agentes infecciosos con enfermedad vascular arteriosclerótica los resultados han sido muy dispares. Los datos de los que disponemos se refieren, fundamentalmente, a *Helicobacter pylori*, citomegalovirus y *Chlamydia pneumoniae*. Danesh et al² publicaron en *Lancet* una magnífica revisión sobre la totalidad de los estudios realizados hasta ese momento que analizaba la asociación entre seropositividad a estos agentes y enfermedad vascular. Se repasaba un gran número de estudios clasificados según fueran prospectivos o de casos y control, y en este último caso según fueran controles poblacionales o de otro tipo (otra patología, distintas manifestaciones de la enfermedad, etc.).

Del análisis de los resultados globales, y teniendo en cuenta que se debería considerar como significativos los datos concernientes a un intervalo de confianza del 95% para la razón de probabilidad (OR) encontrada, se desprende que no existían diferencias significativas cuando se analizaba en su totalidad los estudios de *H. pylori* con un número muy limita-

do de estudios prospectivos disponibles. Este tipo de estudios prospectivos es más numeroso cuando se trata de evaluar la asociación entre seropositividad a citomegalovirus y enfermedad vascular, y son revisados en el mismo trabajo, ya citado, junto a algunos estudios de casos y control. La disparidad de datos es muy llamativa y no puede afirmarse, en consecuencia, que tal asociación entre citomegalovirus y enfermedad vascular sea una tendencia significativa.

Esta situación es bien distinta con *C. pneumoniae*. En este caso, si bien los escasos estudios prospectivos no han demostrado diferencias significativas en la probabilidad de enfermedad vascular en función de la seropositividad a *C. pneumoniae*, la práctica totalidad de los estudios de casos y control que utilizan controles poblacionales sí las han evidenciado. De manera similar, cuando se han utilizado otras poblaciones control, distintas de la población general, también se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. En la mayoría de los casos con cifras de OR para un nivel de fiabilidad superior al 95% que oscilan entre 2 y 4, es decir con un riesgo de enfermedad vascular para enfermos seropositivos a *C. pneumoniae* que puede oscilar entre 2 y 4 veces con respecto a la población general. Por lo tanto, está plenamente justificado el interés por conocer más en profundidad las características de tal asociación.

Tabla 2. Asociación de *Chlamydia pneumoniae* y riesgo cardiovascular

<i>Fundamentos epidemiológicos</i>
1. Anticuerpos frente a <i>C. pneumoniae</i> en pacientes con CI
2. Relación entre serología para <i>C. pneumoniae</i> e incidencia de CI (Estudio de Caerphilly)
3. Asociación IgG frente a <i>C. pneumoniae</i> y riesgo de infarto agudo de miocardio
4. <i>C. pneumoniae</i> detectada en placas ateroscleróticas
5. La infección por <i>C. pneumoniae</i> acelera el desarrollo de arteriosclerosis
6. Anticuerpos frente a <i>C. pneumoniae</i> asociados a riesgo de accidente cerebrovascular
7. Antibióticos frente a <i>C. pneumoniae</i> son útiles en prevención secundaria (Estudio ROXIS ²⁵ , ACADEMIC ²⁶)
<i>Fundamentos fisiopatológicos</i>
1. <i>C. pneumoniae</i> induce captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por macrófagos y formación de células espumosas
2. <i>C. pneumoniae</i> induce oxidación de LDL
3. <i>C. pneumoniae</i> induce activación de factores de transcripción para moléculas proinflamatorias
4. <i>C. pneumoniae</i> induce proliferación de células musculares lisas
5. Estatinas reducen la respuesta inflamatoria a <i>C. pneumoniae</i>

CI: cardiopatía isquémica.

***Chlamydia* y riesgo cardiovascular**

Los trabajos que permiten conocer la relación entre la infección por *C. pneumoniae* y el riesgo cardiovascular se agrupan en dos tipos: los que aportan argumentos epidemiológicos y los otros que ofrecen argumentos fisiopatológicos.

Entre los primeros se encuentran los estudios de asociación con serología frente a *C. pneumoniae*¹⁷⁻¹⁹, los de antigenicidad^{20,21}, los que localizan *C. pneumoniae* en las lesiones vasculares²²⁻²⁴ y más recientemente los estudios clínicos con datos sobre la evolución de la arteriosclerosis bajo el influjo de la infección por *C. pneumoniae* o de un tratamiento apropiado para dicha infección: utilidad de tratamiento antibiótico en prevención secundaria²⁵⁻²⁸ o del tratamiento profiláctico^{29,30} (tabla 2).

Desde el punto de vista fisiopatológico, algunos hechos argumentan de forma poderosa la asociación entre infección por *C. pneumoniae* y el aumento del riesgo cardiovascular. Tales argumentos se basan en trabajos que demuestran la intervención de *C. pneumoniae* en la captación y oxidación de LDL⁷, la activación de factores de transcripción proinflamatorios directamente relacionados con la aterogénesis⁵, la proliferación de células musculares lisas⁶ y, últimamente, en la importancia de la terapia hipocolesterolemizante (con estatinas) en la reducción de la respuesta inflamatoria a *C. pneumoniae*³¹ (tabla 2).

Aún así, permanece abierto el debate sobre si la asociación entre *C. pneumoniae* y enfermedad coronaria es una coincidencia o existe una relación de causalidad³².

Las primeras publicaciones más importantes sobre la incidencia y la mortalidad por enfermedad cardiovascular en relación con la presencia de anticuerpos frente a *C. pneumoniae* se basaban en estudios de casos y control. En 1988, Saikku et al³³ publicaron en *Lancet* una clara asociación positiva, y eso fue corroborado por Cook et al³⁴ en 1995. Sin embargo, otros trabajos no menos importantes del mismo Saikku et al³⁵ o de Miettinen et al³⁶ ofrecieron resultados negativos. A finales de la década de los noventa comenzaron a aparecer trabajos prospectivos sobre el tema, esporádicamente con resultados negativos³³ y mayoritariamente con resultados sugerentes^{38,39} o claramente positivos^{40,41}.

Pronto se comprobó que la ausencia de significación al estudiar la asociación se debía a un análisis poco riguroso de los resultados. En efecto, cuando se revisan los datos se puede comprobar que, tanto en los estudios de casos y control como en los de cohortes, la estratificación por diagnósticos y patologías permite comprobar una reiterada

y constante asociación seroepidemiológica con procesos específicos como el infarto agudo de miocardio (en algún caso con la angina inestable), el accidente cerebrovascular agudo (en algún caso con el TIA) y con la mortalidad de origen cardiovascular⁴².

También se han revisado algunos trabajos que han evidenciado la presencia de *C. pneumoniae* en muestras de arterias con enfermedad vascular arteriosclerótica⁴² (tabla 3). El análisis de los datos en su conjunto es particularmente interesante puesto que se desprende del mismo que, en los estudios histopatológicos, son las lesiones de los vasos arteriales más finos las que más frecuentemente exhiben la presencia de *C. pneumoniae*, en comparación con las arterias más gruesas. Se ha postulado, por ello, que el papel de *C. pneumoniae* puede ser más preponderante en los vasos finos.

Conocida, como es, la elevada prevalencia de anticuerpos frente a *C. pneumoniae* en la población general, se han publicado los datos de un amplio estudio comunitario donde se mostraban resultados que consideraban títulos de IgG frente a *C. pneumoniae*⁴³ iguales o superiores a 1:64. Se comparaban casos con cardiopatía isquémica y controles sin cardiopatía isquémica. En el primer grupo, la presencia de títulos superiores a 1:64 fue en el 64,7% de los enfermos, mientras que en el segundo grupo fue en el 54,7% de los controles. La negatividad en la titulación fue del 18 y el 24,4%, respectivamente.

Parece muy interesante otro aspecto estudiado en el mismo trabajo⁴³ y que se refiere a la presencia de un título de IgG frente a *C. pneumoniae* superior a 1:64 según la presencia o ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular. Para evitar una enumeración detallada de los resultados, éstos se enumeran en la tabla 4. El resultado global es que no parece existir ningún tipo ni grado de asociación con el resto de los factores de riesgo analizados, sino solamente con el tabaco. Así, la frecuencia de personas con títulos superiores a 1:64 es significativamente mayor en los ex fumadores con respecto a los fumadores activos, y en éstos con respecto a los que nunca han fumado. Se postula, por tanto, que la infección por *C. pneumoniae* es independiente de otros factores de riesgo, salvo en los fumadores en quienes se asocia significativamente en función de la intensidad del hábito tabáquico.

Este hecho también ha sido estudiado por Nieto et al⁴³ en pacientes con cardiopatía isquémica, ajustando los datos por factores demográficos y por factores de riesgo, y considerando también títulos de IgG frente a *C. pneumoniae* superiores a

Tabla 3. Evidencias histopatológicas de la presencia de *Chlamydia pneumoniae* en vasos arteriales

Localización	Incidencia	Técnica
Coronaria (aterectomía)	79%	Inmunofluorescencia
Coronaria (autopsia)	71%	Inmunocitoquímica, PCR
Carótida	69%	Inmunocitoquímica, PCR, microscopía electrónica
Femoral	48%	Inmunohistoquímica, PCR
Aorta	33%	Inmunohistoquímica

PCR: reacción en cadena de la polimerasa. (Tomado de: Current Atherosclerosis Reports 2000;2:336-41.)

Tabla 4. Frecuencia de títulos de IgG frente a *Chlamydia pneumoniae* superiores a 1:64, según factores de riesgo⁴³

Factor de riesgo	%	p
Edad: <55 años	56,2	0,64
>55 años	53,5	
Sexo: Varón	58,9	0,25
Mujer	51,9	
Tabaco: No fumador	45,4	0,01
Fumador actual	61,0	
Ex fumador	65,6	
Hipertensión: No	52,1	0,12
Sí	61,5	
Hipercolesterolemia: No	55,7	0,75
Sí	53,5	
Diabetes: No	54,6	0,58
Sí	61,5	

1:64. Es preciso resaltar que en estos enfermos con cardiopatía isquémica la prevalencia de títulos elevados con respecto a negativos es significativamente mayor en los pacientes que nunca han fumado que en lo que sí lo han hecho, y en los pacientes no fumadores activos con respecto a los fumadores activos. En otras palabras, parece desprenderse del estudio que la infección por *C. pneumoniae* puede ser de gran importancia en el riesgo de cardiopatía isquémica.

Debe mencionarse, aunque sea brevemente, el interés que ha generado conocer datos sobre la utilidad del tratamiento antibiótico frente a *C. pneumoniae* y su influencia en la evolución de la enfermedad cardiovascular. Inicialmente, el interés se ha centrado en su utilidad en prevención secundaria⁴⁴. Podría ser que la utilización del antibiótico fuera útil no sólo por su efecto antibacteriano, sino también a través de un efecto antiinflamatorio inespecífico⁴⁵. La utilización de roxitromicina en el estudio ROXIS^{25,46} y de azitromicina en el estudio ACADEMIC^{26,47} han mostrado resultados muy sugerentes.

Bibliografía

- Danesh J, Newton R, Beral V. A human germ project? *Nature* 1997;389:21-4.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.
- Gill EA, McIntyre TM, Prescott SM, Zimmerman GA. Mechanisms of vascular injury in the pathogenesis of infectious diseases. *Curr Opin Infect Dis* 1992;5:381-8.
- Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997;349:1391-2.
- Miller SA, Selzman CH, Shames BD, Barton HA, Johnson SM, Harken AH. *Chlamydia pneumoniae* activates Nuclear Factor kappaB and Activator Protein 1 in human vascular smooth muscle and induces cellular proliferation. *J Surg Res* 2000;90:76-81.
- Epstein SE, Speir E, Zhon YF, Guetta E, Leon M, Finkel T. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. *Lancet* 1996;348(Suppl I):13-7.
- Kalayoglu MV, Hoerneman B, La Verda D, Morrison SG, Morrison RP, Byrne GI. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 1999;180:780-90.
- Patel P, Mendall MA, Carrington D. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995;311:711-4.
- Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-5.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl Med* 1997;336:973-9.
- Leinonen M. Pathogenetic mechanism and epidemiology of *Chlamydia pneumoniae*. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl k):57-61.
- Birnie D, McKay IC, Hood S, McColl KEJ, Hillis WS. Association between antibodies to mycobacterial heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis: possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* in increasing cardiovascular risk. *Heart* 1996;75 (Suppl 1):64.
- Hu H, Pierce GN, Zhong G. The atherogenic effects of *Chlamydia pneumoniae* are dependent on serum cholesterol and specific to *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Invest* 1999;103:747-53.
- Niemela S, Karttunen T, Korhonen T. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996;75:573-5.
- Scragg RKR, Fraser A, Metcalf PA. *Helicobacter pylori* seropositivity and cardiovascular risk factors in a multicultural workforce. *J Epidemiol Commun Health* 1996;50:578-9.
- Sung JYJ, Sanderson JE. Hyperhomocysteinaemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease. *Heart* 1996;76:305-7.
- Nieminen MS, Mattila K, Valtonen V. Infection and inflammation as risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14:12-6.
- Wimmer ML, Sandmann-Strupp R, Saikku P. Association of *Chlamydia* infection with cerebrovascular disease. *Stroke* 1996;27:2207-10.
- Dahlen GH, Boman J, Birgander LS. Lp(a) lipoprotein, IgG, IgA and IgM antibodies to *Chlamydia pneumoniae* and HLA class II genotype in early coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1995;114:165-74.
- Huittinen T, Leinonen M, Tenkanen L, Manttari M, Virkkunen H, Pitkanen T, et al. Autoimmunity to human heat shock protein 60, *Chlamydia pneumoniae* infection, and inflammation in predicting coronary risk. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2002;22:431-7.
- Bachmaier K, Neu N, de la Maza LM. *Chlamydia* infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science* 1999;283:1335-8.
- Puolakkainen M, Kuo CC, Shor A. Serological response to *Chlamydia pneumoniae* in adults with coronary arterial fatty streaks and fibrolipid plaques. *J Clin Microbiol* 1993;31:2212-4.
- Grayston JT, Kuo CC, Coulson AS. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1995;92:3397-400.
- Ramirez JA. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. The *Chlamydia pneumoniae*/Atherosclerosis Study Group. *Ann Intern Med* 1996;125:979-82.
- Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997;350:404-7.
- Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, Allen A, Trehan S, Nelson C, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin 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.
- Gieffers J, Füllgraf H, Jahn J, Klinger M, Dalhoff K, Katus HA, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment. *Circulation* 2001;103:351-6.
- Kutlin A, Roblin PM, Hammerschlag MR. Effect of prolonged treatment with azithromycin, clarithromycin, or levofloxacin on *Chlamydia pneumoniae* in a continuous-infection model antimicrobial agents and chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:409-12.
- Zellner C, Chou TM, Pasceri V, Maseri A, Cammarota G, Patti G, et al. Antibiotic prophylaxis and treatment of cardiovascular disease response. *Circulation* 1999;99:1922-6.
- Lip GY, Beevers DG. Can we treat coronary disease with antibiotics? *Lancet* 1997;350:378-9.
- Kothe H, Dalhoff K, Rupp J, Muller A, Kreuzer J, Maass M, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae*. *Circulation* 2000;101:1760-3.
- Gupta S, Camm AJ. *Chlamydia pneumoniae* and coronary heart disease: coincidence, association, or causation? *BMJ* 1997;314:1778-9.
- Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Mäkelä PH, et al. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:983-5.
- Cook PJ, Honeybourne D, Lip CYH, Beevers DG, Wise R. *Chlamydia pneumoniae* and acute arterial thrombotic disease. *Circulation* 1995;92:3148-9.
- Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992;116:273-8.
- Miettinen H, Lehto S, Saikku P. Association of *Chlamydia pneumoniae* and acute coronary heart disease events in non-insulin-dependent diabetic and non-diabetic subjects in Finland. *Eur Heart J* 1996;17:682-8.
- Ridker PM, Kundstein 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.
- Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998;148:937-48.
- Romeo F, Martuscelli E, Chiricolo G, Cerabino LM, Ericson K, Saldeen TG, et al. Seropositivity against *Chlamydia pneumoniae* in patients with coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2000;23:327-30.
- Fagerberg B, Gnarp J, Gnarp 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.
- Strachan DP, Carrington D, Mendall MA, Ballam L, Morris J, Butland BK, et al. 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.
- Muhlestein JB. Antibiotic therapy for treatment of *Chlamydia* to prevent coronary heart disease events. *Current Atherosclerosis Reports* 2000;2:336-41.
- Nieto FJ, Folsom AR, Sorlie PD, Grayston JT, Wang SP, Chambless LE, for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Chlamydia pneumoniae* infection and incident coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:149-56.
- Grayston JT. Antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* for secondary prevention of cardiovascular events. *Circulation* 1998;97:1669-70.
- Folsom AR. Antibiotics for prevention of myocardial infarction? Not yet! *JAMA* 1999;281:461-2.
- Gurfinkel E, Bozovich G, Beck E, Testa E, Livellara B, Mautner B, for the ROXIS Study Group. 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.
- Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, Zhao L, Trehan S, Schwobe EP, et al. Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998;97:633-6.