

**CARTAS AL EDITOR****¿Ser o no ser? La aterosclerosis un proceso infeccioso**

**Jhan Sebastián Saavedra-Torres<sup>1</sup>, María Virginia Pinzón Fernández<sup>1</sup>, Nelson Adolfo López Garzón<sup>1</sup>, Carolina Salguero<sup>2</sup>, Luisa Fernanda Zúñiga Cerón<sup>3</sup>, Paola Andrea Yasnó Navia<sup>3</sup>, Wilmer Jair Díaz Córdoba<sup>3</sup>.**

1 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Grupo de Investigación en Salud (GIS), Cardiounicauca, Popayán, Colombia.

2 Corporación del Laboratorio al Campo DLC; Grupo de Investigación en Salud (GIS), Grupo de Investigación Cardiounicauca, Bogotá, Colombia.

3 Departamento de Cirugía General. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Grupo de Investigación en Salud (GIS), Grupo de Investigación Cardiounicauca, Popayán, Colombia.

hipocratesjst@hotmail.com

---

**¿SER O NO SER? LA ATEROSCLEROSIS UN PROCESO INFECCIOSO**

**INTRODUCCIÓN**

La aterosclerosis y sus complicaciones constituyen una de las mayores causas de morbi-mortalidad a nivel mundial. La enfermedad aterosclerótica y en particular la coronaria, parece tener una demostrada relación con ciertos factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. Sin embargo, cerca de la mitad de los pacientes que sufren un infarto de miocardio no presentan ningún factor de riesgo convencional identificable; esto lleva a los investigadores a querer conocer más a fondo la fisiopatología de la aterosclerosis con el objetivo de tener herramientas de tratamiento. La aterosclerosis es un fenómeno que abarca diversas áreas, debido a que su origen involucra un proceso inflamatorio e inmunológico complejo, que puede aparecer en cualquier parte de la vasculatura arterial. Los estudios que se han llevado a cabo en relación con el papel que desempeña la infección en la aterosclerosis han estado generalmente dedicados a la investigación de patógenos tales como: (*C. pneumoniae*, Citomegalovirus (CMV), Virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2), *Helicobacter pylori*, Adenovirus, herpesvirus humano 6 (HHV-6) y micobacterias) determinando que las infecciones activan al sistema inmune y generan un desequilibrio fisiopatológico que lleva a aumentar el desarrollo de la placa aterosclerótica por medio de mecanismos inmunes que no son compensadores, sino descompensadores y pro aterogénicos por las vías de inflamación.

**LA EVIDENCIA DE LA PARTICIPACIÓN DE LAS INFECCIONES EN LA ATEROGÉNESIS**

Los análisis e investigaciones encaminados a los procesos de la arterosclerosis y su objetivo de controlar los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan en los pacientes jóvenes y en etapas extremas de la vida la arterosclerosis, han logrado observar y encontrar la

asociación de la exacerbación y producción incontrolable de placas ateroscleróticas en tejidos vasculares que no tienen un gran número de predisposiciones y factores de riesgo asociados, pero así mismo consultan y enferman pacientes con hábitos de vida saludable, consultando por síndromes coronarios (1-4).

Aún no se sabe a ciencia cierta, si hacer profilaxis antibiótica, sumada a los protocolos de estabilización de placa y control de colesterol, lleve a reducir las altas consultas e intervenciones en pacientes con enfermedades cardiovasculares asociadas a la arterosclerosis y sus riesgos (5).

Se ha visto en el mundo médico y científico que el papel causal de las infecciones que contribuye a la aterogénesis no es deficiente; varias investigaciones han logrado demostrar que los agentes infecciosos pueden provocar cambios celulares y moleculares. Además, se ha visto por pruebas y modelos en animales que agentes como *Chlamydia pneumoniae* y el citomegalovirus han logrado exacerbar el desarrollo de la lesión de la arterosclerosis y la estenosis (6,7). Varios agentes infecciosos han emergido como posibles candidatos centralizándose la investigación en *Chlamydia pneumoniae* por su capacidad de infectar las células endoteliales durante el proceso aterosclerótico (3,8-10).

La presencia de estructuras reconocibles como *C. pneumoniae* en las placas ateroscleróticas, guarda relación proporcional con la severidad de las lesiones (10), lo cual es por completo independiente de las concentraciones serológicas de anticuerpos contra *C. pneumoniae* (10-12). Esta interesante observación, así como las dificultades para reproducir en modelos experimentales la secuencia temporal de la formación de las placas ateroscleróticas, abrió paso a una serie de estudios clínicos que investigaron el efecto del tratamiento con macrólidos en pacientes con enfermedad coronaria aguda y crónica (3,8-10).

No podemos olvidar que los primeros agentes infecciosos relacionados con la arterosclerosis fueron los virus, y de todos ellos, la familia de los herpesvirus. La primera evidencia consistente que asoció arterosclerosis e infección fue publicada por Paterson y Cottral en 1940. Estos autores observaron una fuerte asociación entre el virus de la enfermedad de Marek (virus de la familia herpesviridae) y la arterosclerosis. Tras infectar pollos con este virus, demostraron que los animales infectados presentaban lesiones anatomopatológicas en la pared arterial, similares a las descritas en la arterosclerosis humana. Las infecciones de herpes simple de tipos 1 y 2 (HSV-1, HSV-2), herpesvirus humano 6 y el Citomegalovirus (CMV) son comunes en la población general y han sido los virus candidatos primarios cuya relación potencial de la arterosclerosis se ha investigado (3,8-10,13,14).

En diversos estudios de investigación se asocian varios patógenos con la arterosclerosis y sus exacerbaciones, pero hay muy poca evidencia de si son la etiología directa o secundariamente causan exacerbaciones (6). Los datos recientes sugieren que el riesgo de la

aterosclerosis transmitida por la infección se relaciona con el número de patógenos aterogénicos con el que se infecta un individuo. Los estudios que se han llevado a cabo en relación con el papel que desempeña la infección en la aterosclerosis han estado generalmente dedicados a la investigación de patógenos tales como: (*C. pneumoniae*, Citomegalovirus (CMV), Virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2), *Helicobacter pylori*, Adenovirus, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), herpesvirus humano 6 (HHV-6) y micobacterias) (3,8-10). En estos estudios, que se han realizado en muchos y diferentes laboratorios se han identificado de manera independiente varios patógenos candidatos, que podrían estar relacionados de manera causal con la aterosclerosis (6).

Estudios en ratones aterogénicos sugieren que la infección por *C. pneumoniae* puede predisponer a la formación de placa (12) y su inestabilidad (15,16). Además, se ha identificado y demostrado que los agentes patógenos de hecho pueden inducir la aterosclerosis en conejos (10).

Principalmente, las bacterias que se han relacionado con la aterosclerosis, a raíz de los estudios epidemiológicos son *Helicobacter pylori* y, sobre todo, *Chlamydia pneumoniae*. *Helicobacter pylori* es una bacteria gramnegativa identificada en 1983, relacionada con la úlcera péptica, gastritis crónica y ciertos tumores gástricos. Desde 1994 hasta la actualidad se han publicado más de 20 estudios que relacionan epidemiológicamente a este microorganismo con la aterosclerosis. *H. pylori* contiene una proteína (hsp60) que es similar a un antígeno endotelial, y que puede propiciar una reacción inmune cruzada. Sin embargo, en este caso, las evidencias que relacionan esta bacteria y la aterosclerosis son meramente epidemiológicas. El único estudio publicado que intentó demostrar *H. pylori* en la lesión ateromatosa no lo logró en ninguna de las 50 muestras examinadas, obtenidas de aneurismas aórticos (17-21).

De hecho, dada la notable sensibilidad de *H. pylori* a la acción bactericida del suero, es improbable su migración más allá de la mucosa gástrica (19,21). En un estudio reciente, Wald et al, no encuentran relación entre *H. pylori* y cardiopatía isquémica al analizar muestras de suero congelado y observar que no existían diferencias significativas en la seropositividad a *H. pylori* entre los pacientes que fallecieron por cardiopatía isquémica y un grupo control, tras un seguimiento medio de 15,6 años (21).

En este tema tan popular en el mundo de hoy que es la asociación de infección en la placa aterosclerótica, se ha demostrado que las infecciones por herpes virus disminuyen la actividad lisosómica y citoplásmica de la hidrólisis de colesterol, provocando su acumulación en la placa de ateroma. Asimismo otro de los productos de los genes inmediatos del CMV provocados por una infección abortiva (IE1-72) aumenta la actividad del receptor encargado de depurar las lipoproteínas de baja densidad oxidadas. La infección

del endotelio por el CMV induce la expresión de las moléculas de adhesión en la superficie de la célula endotelial (3,8–10).

Un mejor conocimiento de la asociación entre aterosclerosis e infección puede ayudarnos a conseguir disminuir la morbimortalidad asociada a esta enfermedad, que es responsable del 20% de las muertes en todo el mundo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ji, Y., An, L., Zhan, P., Chen X. Cytomegalovirus infection and coronary heart disease risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2012;39(1):6537–6546
2. Stary HC., Chandler AB. DR. Definition and Classification of Atherosclerotic. Lesions *Circ.* 1995;92(1):1355–674
3. Rulin C, Hechter. MB. Atherosclerosis. Elsevier Irel Ltd All rights Reserv 3 March 2012. 223(1):433 - 436
4. Lahoz C, Mostaza JM. La Aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Española Cardiol [Internet].* 2007 Feb [cited 2017 Apr 14];60(2):184–95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893207750091>
5. J. I. Bernardino de la Serna., T. Sancho Bueso MFGI. Aterosclerosis e infección. *elsevier.* 36(9):332–43
6. Stephen E., Epstein, Yi Fu Zhou. JZ. Infection and Atherosclerosis Emerging Mechanistic Paradigms. *Circulation.* 1999;100(20-e28)
7. Rosenfeld, M.E., Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2011;106(1):858–869
8. Wang QJ., Jenkins F.J, Jacobson LP. et al. Primary human herpesvirus 8 infection generates a broadly specific CD8 T-cell response to viral lytic cycle proteins. *Blood.* 2001;97(1):2366 e73
9. Sun Y., Pei W., Wu Y. et al. Herpes simplex virus type 2 infection is a risk factor for hypertension. *Hypertens Res.* 2004;27(1):541e4
10. Murray CJ. LA. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden for

- Disease Study. *Lancet*. 1997;349(1):1269–1276
11. José Saban Ruiz. Control Global del Riesgo Cardioembólico. *Diaz Santos*. 2009;1(1):666–74
  12. Blessing E., Campbell LA., Rosenfeld ME., Chough N. KC. Chlamydia pneumoniae infection accelerates hyperlipidemia induced atherosclerotic lesion development in C57BL/6J mice. *Atherosclerosis*. 158(1):13–17
  13. Minick CR. IMMUNOLOGIC ARTERIAL INJURY IN ATHEROGENESIS. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1976 Aug [cited 2017 Apr 14];275(1 Atherogenesis):210–27. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.1976.tb43355.x>
  14. Stassen FRM, Vliegen I, Bruggeman CA. CMV and Atherosclerosis. In: *New Aspects of CMV-Related Immunopathology* [Internet]. Basel: KARGER; 2003 [cited 2017 Apr 14]. p. 23–32. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000073881>
  15. Ezzahiri R. SF. Chlamydia pneumoniae infection induces an unstable atherosclerotic plaque phenotype in LDL-receptor, ApoE double knockout mice. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 26(1):88–95
  16. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 1995 Feb 23 [cited 2017 Apr 14];75(6):71B–74B. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7863979>
  17. Gonzalez-Valencia G, Perez-Perez GI, Washburn RG, Blaser MJ. Susceptibility of Helicobacter pylori to the Bactericidal Activity of Human Serum. *Helicobacter* [Internet]. 1996 Mar [cited 2017 Apr 14];1(1):28–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1523-5378.1996.tb00005.x>
  18. Blasi F, Denti F, Erba M, Cosentini R, Raccanelli R, Rinaldi A, et al. Detection of Chlamydia pneumoniae but Not Helicobacter pylori in Atherosclerotic Plaques of Aortic Aneurysms. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1996 [cited 2017 Apr 14];34(11):2766–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC229401/pdf/342766.pdf>
  19. Birnie DH, Holme ER, McKay IC, Hood S, McColl KE, Hillis WS. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of Helicobacter pylori and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J* [Internet]. 1998 Mar [cited 2017 Apr

- 14];19(3):387–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568442>
20. Xu Q, Wick G. The role of heat shock proteins in protection and pathophysiology of the arterial wall. *Mol Med Today* [Internet]. 1996 Sep [cited 2017 Apr 14];2(9):372–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8885256>
21. Marco Paz. Infección y aterosclerosis coronaria: papel de *Chlamydia pneumoniae* [Internet]. Vol. 51, *Revista Española de Cardiología*. Spanish Society of Cardiology; 1998 [cited 2017 Apr 14]. 856-863 p. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/infeccion-aterosclerosis-coronaria-papel-chlamydia/articulo/369/>
-