

Chlamydia pneumoniae y su relación con la arterioesclerosis humana

Chlamydia pneumoniae es un patógeno respiratorio humano que desde 1988 se ha relacionado con la arterioesclerosis (AT) de diferentes localizaciones y manifestaciones clínicas: de las arterias coronarias, carótida y cerebrovascular.¹ Los diferentes estudios no han concluido que sea la causa directa de la enfermedad y no excluyen que sea un factor favorecedor de la misma en una parte de la población. Encontrar a la bacteria en la escena del crimen no significa que sea la causa. Es nuestra tarea seguir investigando para descartar la posibilidad de tratar la AT con antimicrobianos. Hasta la fecha se desconocen las características exactas de este tratamiento: su naturaleza, duración y consecuencias. Otro aspecto es, que dada la alta prevalencia de la infección, nuestro esfuerzo se debe dirigir hacia la prevención de la misma.

En este trabajo se revisa de forma crítica las aportaciones publicadas hasta la fecha sobre el tema así como se propone un esquema patogénico de la enfermedad mediada por la bacteria.

Estudios serológicos

La relación entre *C. pneumoniae* y AT se ha basado en la observación del hecho de que los enfermos con síntomas tienen títulos más elevados de anticuerpos anti-*C. pneumoniae* frente a los

que no tienen síntomas (inicialmente referido a la enfermedad de la arteria coronaria),² con una *odds ratio* de 2 o superior, en la mayor parte de los casos. Esto también se asoció a la detección de inmunocomplejos circulantes con lipolisacárido,³ que junto a los anticuerpos pueden preceder a la enfermedad en meses. Se estableció entonces la hipótesis patogénica de que la arterioesclerosis se podría deber a una infección por *C. pneumoniae*, con un carácter más bien crónico,³ ya que la enfermedad no aumentaba en el curso de epidemias por esta bacteria y la IgM solo se había detectado en pocos casos. Dado que la IgG tiende a desaparecer a los tres años de la infección primaria y que la tasa de incidencia suele ser del 1.5% anual, lo más probable es que la infección crónica se deba a una persistencia bacteriana, aunque no se descarta la posibilidad de reinfecciones por nuevas cepas debido a la síntesis de anticuerpos no neutralizantes. En cualquiera de los casos, la infección crónica debería conducir a la elevación manifiesta de IgG entre dos muestras separadas entre 4 y 6 semanas y/o la presencia de IgA.

Cuando se analizan los artículos en los que se relacionan la presencia de los anticuerpos con la enfermedad hay que tener en cuenta que: a) no se tiene un conocimiento comple-

to de los epitopos de *C. pneumoniae* y por lo tanto del antígeno a usar en los estudios de campo; b) la especificidad del criterio serológico para demostrar la infección crónica se reduce porque se ha descrito la infección primaria con ausencia de anticuerpos y existen epitopos comunes con otras especies de clamidias, bacilos gramnegativos y quizás proteínas humanas de shock térmico. En resumen, la AT se asocia a la presencia de estos anticuerpos y el sesgo que produce algunos factores sobre la presencia de los mismos no se ha estudiado. En las publicaciones que emplean los criterios anteriores que definen una infección crónica no se encuentran diferencias estadísticas con el grupo control, si bien existe el sesgo que se produce cuando se utiliza un grupo control demasiado grande. También pudiera ocurrir que no exista tal sesgo, si no que se deba a la asociación frecuente en esta población entre enfermedad cardíaca y respiratoria.

Detección directa de la bacteria

Se desconoce la prevalencia real de la infección por *C. pneumoniae* en la AT debido a que no se ha establecido un "gold standard". *C. pneumoniae* se ha detectado entre el 15 y el 100% de las AT de las arterias coronarias, carótida, aórtica, iliaca y femoral⁴ usando inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa

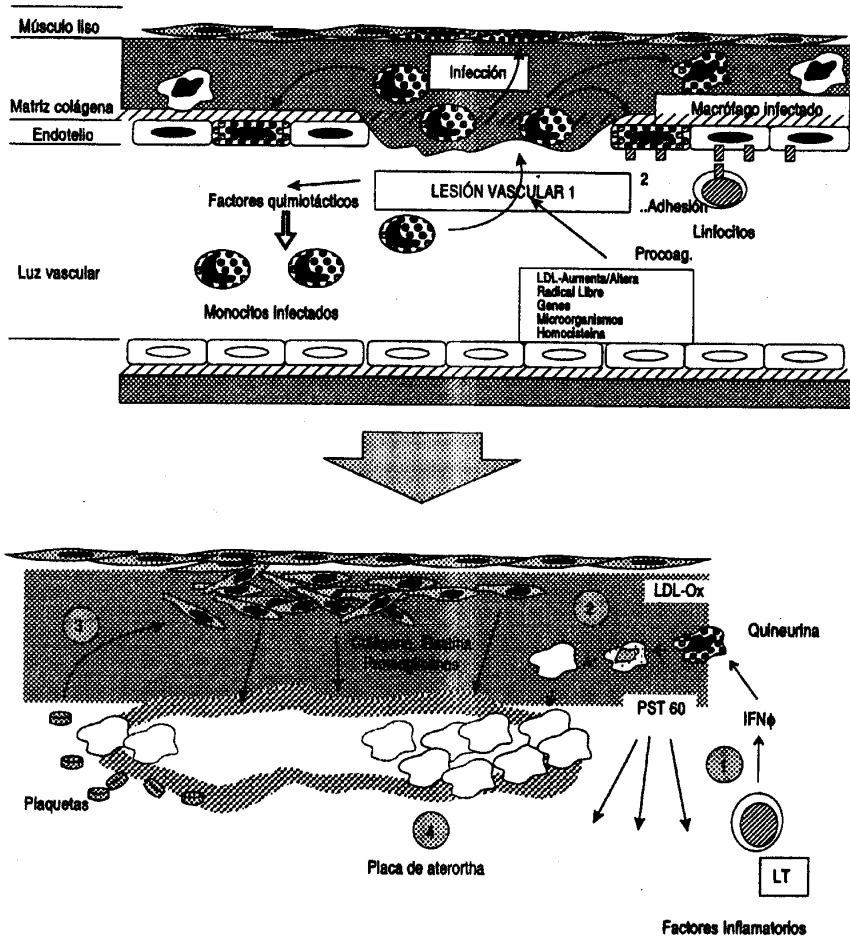


Figura 1. Mecanismo patológico propuesto para el desarrollo de la placa de ateroma por *C. pneumoniae*.

- 1.- Quineurina: reduce la salida de *Cp* y la expresión de MOMP, aumenta el LPS, se cronifica la infección y aumenta la expresión de PST60. Esta induce autoAcs y metaloproteinasa que degrada el colágeno.
- 2.- LPS aumenta la captación y oxidación del LDL en el macrófago. La LDL oxidada se acumula en lípidos polinsaturado y colesterol. Aparece la célula grasa.
- 3.- Plaquetas: liberación de factor de crecimiento que hiperplasia un músculo liso desdiferenciado el cual libera colágeno, elastina y proteoglicanos-TEJIDO FIBROSO
- 4.- Placa madura: Core de lípidos rodeada de la capa fibrosa.



betes o una historia familiar de la enfermedad, será necesario responder a las preguntas: ¿Cuál es el mecanismo de acción de *C. pneumoniae* para producir AT?; ¿por qué algunos sujetos son más susceptibles a la AT?; ¿la infección es obligatoria para que los lípidos den lugar a la AT?; ¿si se elimina la infección se detiene la enfermedad?..... La AT se considera una enfermedad inflamatoria que afecta a todos los vasos, sobre todo a los del cerebro y corazón. No se ha demostrado de forma definitiva que *C. pneumoniae* sea la causante de la AT y de sus consecuencias en distintas localizaciones. No obstante, parece que sí, a través de un mecanismo inflamatorio. Para este hay dos posibilidades: *C. pneumoniae* causa un daño inicial y desencadena la AT o *C. pneumoniae* acelera y agrava la AT previa. Probablemente sea a través de este último mecanismo ya que no se detecta en la enfermedad coronaria debida al trasplante. En cualquier caso sería a través de un mecanismo inmune con degeneración e inflamación.

Con base en la literatura existente hemos propuesto un posible mecanismo de producción de la AT (Figura 1):

1. Los vasos se pueden lesionar por una concentración elevada de LDL y/o alteración de ésta; presencia de radicales libres causados por el tabaco, hipertensión o diabetes mellitus; alteraciones genéticas; agentes infecciosos como herpesvirus o *C. pneumoniae*; concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína; o una combinación de cualquiera de estos factores. *C. pneumoniae* puede infectar, en el vaso, el endotelio, el músculo liso y los macrófagos, siendo más fácil en presencia de grasas. La célula endotelial se infecta por *C. pneumoniae* intramonoocítica.⁹
2. La lesión de los vasos incrementa la síntesis de: a) proteína quimiotáctica 1 de monocito; b) moléculas de adhesión (selectina E, molécula de adhesión intercelular 1 y molécula de adhesión vascular 1 que fijan leucocitos que se pueden encontrar infectados); c) la actividad procoagulante de factores tisulares, lipoproteínas tisulares, con trombosis y adhesión de plaquetas.¹⁰
3. Los monocitos se activan, migran al subendotelio, liberan de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral α , interleucinas 1, 6 y 8) y expresan la molécula CD14. El interferón ϕ , de los LTh1 sensibilizados,¹¹ aumenta la dioxigenasa intramonoocítica la cual oxida el triptófano hasta quineurina. Esta sustancia: reduce la salida extracelular de *C. pneumoniae* (lo que explica la menor efectividad del cultivo), aumenta la persistencia intracelular, reduce la expresión de MOMP y aumenta la expresión de proteína de shock térmico 60. Se ha visto que los macrófagos de la placa co-expresan esta proteína de origen clamidial y humano (ésta es más frecuente y semejante en epitopos a la de origen clamidial). Si no está presente la AT no se observa la proteína de shock térmico 60. Esta estimula la síntesis de autoanticuerpos y a los macrófagos para producir citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas que degrada el colágeno.¹¹ Se establece una infección crónica en la que el antígeno más frecuente es el lipolisacárido, el cual es, a diferencia de otros lipolisacáridos, menos proinflamatorio.
4. Una de las funciones de la inmunidad es eliminar grasa, colesterol e irritantes de los vasos. Los macrófagos, infectados, captan lipoproteínas de baja densidad, por la acción del lipolisacárido,¹² transformándose en células grasas.
5. Las plaquetas agregadas liberan un factor de crecimiento celular que hace proliferar un músculo liso desdiferenciado que libera colágeno, elastina y proteoglicanos con formación de tejido fibroso.
6. Finalmente, se forma la placa madura con un core de lípidos y colesterol rodeada de una capa fibrosa.

Todos estos eventos inmunitarios se producen más fácilmente cuando hay monocitos infectados con clamidia.⁴ Esto justifica que la bacteria se detecte más frecuentemente, mediante inmunohistoquímica y microscopía electrónica, en placa de ateroma de sujetos con infarto agudo de miocardio y angina inestable que en casos de angina estable; sin embargo mediante PCR no se ha visto esta diferencia en lesiones graves y medias.



José Gutiérrez, José Linares-Palomino, Manuel Rodríguez, María del Carmen Maroto

Departamentos de Microbiología y Cirugía, Hospital Universitario San Cecilio, Universidad de Granada, España.

REFERENCIAS

1. Gupta S, Leatham EW. The relation between *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis 1997, 77:7-8.
2. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.
3. Linnanmäki E, Leimonen M, Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Saikku P.

- Chlamydia pneumoniae*-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1130-1134.
4. Jackson LA, Campbell LA, Schmidt RA, Kuo C-C, Cappuccio AL, Grayston JT. Specificity of detection of *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular and non-cardiovascular tissues: Evaluation of the innocent bystander hypothesis. *Am J Pathol* 1997; 150: 1786-1790.
 5. Davidson M, Kuo C-C, Middaugh JP, Campbell LA, Wang SP, Finley JC. Confirmed previous infection with *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1998; 98(7): 628-33.
 6. Weiss SM, Roblin PM, Gaydos CA, Cummings P, Patton DL, Schulhoff NI. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in coronary atheromas of patients undergoing atherectomy. *J Infect Dis* 1996; 173: 957-996.
 7. Campbell LA, Moazed TC, Kuo CC, Grayston JT. Mouse models of atherosclerosis and *Chlamydia pneumoniae*. *Proc Third Eur Soc Chlam Res* 1996, 3: 106.
 8. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, Zhao L, Trehan S, Schwobe EP, Carlquist JF. Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998; 97: 633-636.
 9. Meier CR, Derby LE, Jick SS, Vasilakis C, Jick H. Antibiotic and risk of subsequent first-time acute myocardial infarction. *JAMA* 1999; 281: 427-431.
 10. Fryer RH, Schwobe EP, Woods ML, Rodgers GM. *Chlamydia* species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J Invest Med* 1997; 46: 168-174.
 11. Kol A, Bourcier T, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial and human heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages. *J Clin Invest* 1999; 103: 571-577.
 12. Kalayoglu MV, Byrne GI. Induction of macrophage foam cell formation by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 1998; 177: 725-729.

Reimpresos:

Dr. José Gutiérrez
 C/ Camino Bajo de Huestor,
 84 1ª
 E-18008 Granada España
 Fax: 34 958 24 61 19
 e-mail: josegf@goliat.ugr.es