

Actualización

INFECCIONES Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Sebastián F. Ameriso, Agustina Ruiz Villamil, María Pérez Barreto

Departamento de Neurología (Sección de Neurología Vasculare)
Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr. Raúl Carrea, FLENI

RESUMEN

La inflamación es un elemento clave en todas las fases del proceso aterosclerótico: inicio, progresión y complicaciones clínicas. Son marcadores de inflamación en aterosclerosis la oxidación vascular de la LDL, la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, el factor de necrosis tumoral alfa, entre otros. Las concentraciones elevadas de PCR correlacionan con la presencia de enfermedad vascular. La medición de esta proteína es una herramienta útil para identificar sujetos en riesgo, sugiriendo un protagonismo clave de la inflamación antes y después del evento cerebrovascular.

Los procesos infecciosos pueden ejercer un efecto proaterogénico actuando a nivel sistémico o en forma local sobre la pared vascular. Los principales organismos que tienen un rol potencial en la patogénesis de la aterosclerosis son *C. pneumoniae*, *H. pylori*, virus herpes simples tipo 1-2, citomegalovirus, virus hepatitis A y ciertos agentes periodontales. La presencia de múltiples serologías positivas podría aumentar substancialmente el riesgo de enfermedad vascular. Estos agentes microbianos pueden ser encontrados en lesiones ateroscleróticas coronarias y carotídeas pero parecen estar ausentes en vasos normales. Los procesos infecciosos agudos actuarían como "gatilladores" del proceso isquémico en sujetos portadores de factores de riesgo "crónicos".

Futuras investigaciones en los procesos de infección e inflamación podrían abrir nuevas puertas en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular.

Palabras clave: infecciones, sistema nervioso central.

INFLAMACIÓN Y ATEROSCLEROSIS

La relación entre enfermedad vascular aterosclerótica e inflamación ha recibido mayor atención en años recientes. Sin embargo, el concepto de la génesis inflamatoria de la aterosclerosis fue ya propuesto por Rudolf Virchow en el siglo XIX. La inflamación es actualmente considerada un elemento clave en todas las fases del proceso aterosclerótico. La información biológica disponible sugiere la presencia de vías inflamatorias en la aterogénesis temprana, en la progresión de la lesión y en las complicaciones trombóticas de la enfermedad. Debido a que altas concentraciones sanguíneas de colesterol, en particular colesterol LDL, son uno de los principales factores de riesgo para aterosclerosis, el proceso de aterogénesis ha sido considerado fundamentalmente como una acumulación de lípidos en la pared arterial. Sin embargo, los mecanismos parecen ser más com-

plejos¹. El hallazgo más precoz, la estría lipídica, es una lesión casi puramente inflamatoria consistente en macrófagos derivados de monocitos y linfocitos T circulantes. Luego, cada lesión característica de la aterosclerosis constituye un estadio diferente en un proceso inflamatorio crónico de la arteria que, si se torna excesivo o sin control, resulta en lesión avanzada o complicada. Son marcadores de inflamación en aterosclerosis la oxidación vascular de la LDL, la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, la expresión de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), entre otros. Los reactantes de fase aguda generados por la inflamación además de ser marcadores de aumento de riesgo para eventos vasculares contribuyen, en algunos casos, a su patogénesis².

Las concentraciones elevadas de PCR correlacionan con la presencia de enfermedad vascular³. La medición de esta proteína es, por lo tanto, una herramienta útil para identificar sujetos en riesgo. Estudios epidemiológicos en individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular demos-

traron que una sola medición de PCR es un fuerte indicador de futuros eventos vasculares. La elevación de la PCR se asocia a un curso desfavorable del síndrome coronario agudo, independientemente de la severidad de la aterosclerosis. En términos de aplicación clínica, la PCR parece ser un mejor indicador de eventos cardiovasculares futuros que el colesterol LDL³. A diferencia de otros marcadores de inflamación, los niveles de PCR son estables por largos períodos, no tienen variación diurna, pueden ser medidos en forma poco costosa con métodos altamente sensibles y han demostrado utilidad en la predicción del riesgo de enfermedad vascular. La American Heart Association recientemente ha recomendado la medición de PCR, particularmente en sujetos de riesgo intermedio en la determinación de riesgo global⁴. Múltiples estudios epidemiológicos apoyan el rol de la PCR en la predicción de riesgo y pronóstico de accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) sugiriendo un protagonismo clave de la inflamación antes y después del evento cerebrovascular⁵.

INFECCIÓN Y ATEROSCLEROSIS

La hipótesis infecciosa de la aterosclerosis fue postulada por primera vez durante la última parte del siglo XIX cuando Gilbert y Leon describieron los cambios grasos en la pared arterial de un conejo luego de una injuria mínima mecánica junto con la inyección de una bacteria patógena. Los procesos infecciosos pueden ejercer un efecto proaterogénico actuando a nivel sistémico o en forma local sobre la pared vascular^{6,7}.

Efectos sistémicos de las infecciones crónicas que pueden predisponer al desarrollo de aterosclerosis

La presencia de múltiples serologías positivas ("carga infecciosa"/"infectious burden") aumentaría sustancialmente el riesgo de enfermedad vascular⁸. Existe relación significativa entre el número de patógenos infecciosos al que un individuo ha sido expuesto y la extensión de la lesión aterosclerótica. Varios estudios han reportado asociación positiva entre la "carga infecciosa" y la prevalencia de eventos cardiovasculares. Además, el riesgo de muerte vascular aumenta con el número de patógenos infecciosos, especialmente en pacientes con aterosclerosis avanzada.

Las infecciones crónicas inducen la producción extravascular de citoquinas inflamatorias.

Numerosos estudios han reportado un incremento en la frecuencia de evidencia serológica de infección crónica en pacientes con enfermedad cerebrovascular.

La presencia de microorganismos en sitios alejados de las arterias cerebrales puede producir alteraciones sistémicas que predisponen al desarrollo o complicación de la enfermedad aterosclerótica en los vasos cerebrales. Entre los mecanismos postulados se encuentra la semejanza molecular ("molecular mimicry") de componentes microbianos produciendo reacción autoinmune sobre la pared vascular. Además, las citoquinas pueden inducir cambios en las lipoproteínas predisponiendo indirectamente a arteriosclerosis. Como efectos sistémicos indirectos las infecciones remotas causarían liberación de lipopolisacáridos que dañan el endotelio y estimulación procoagulante que lleva a trombosis e isquemia aguda. Las infecciones sistémicas pueden resultar en trastornos de la reactividad vasomotora o reserva hemodinámica cerebral a través de cambios reológicos y de la producción de óxido nítrico⁹.

Infección de la pared vascular y aterosclerosis

Diversos agentes microbianos pueden ser encontrados en lesiones ateroscleróticas coronarias y carotídeas pero parecen estar ausentes en vasos normales. La invasión directa de la pared vascular podría causar una respuesta inflamatoria excesiva con incremento local de linfocitos y macrófagos, proliferación del músculo liso, inhibición de la apoptosis, acumulación de lípidos, disfunción endotelial, efectos procoagulantes, inhibición de vasodilatación, expresión de citoquinas, factor de crecimiento tumoral (TGF) y moléculas de adhesión celular. Además, la liberación local de endotoxina podría incrementar la captación de colesterol por los macrófagos contribuyendo a la progresión de la lesión aterosclerótica. La relación entre infección vascular y estabilidad de la placa aterosclerótica se halla en investigación.

En un trabajo reciente estudiamos la relación entre detección de *Helicobacter pylori* en el vaso, la presencia de una enzima de defensa celular contra la injuria mediada por estrés oxidativo, la hemo-oxigenasa-1 (HO-1), y la historia previa de síntomas neurológicos. Observamos que las placas infectadas por este germen tienen mayor expresión de HO-1 y son con mayor frecuencia asintomáticas. Este hallazgo sugiere que, al menos en este modelo, la infección de la pared se asociaría a estabilización de la placa.

Gérmenes involucrados

Los gérmenes involucrados son similares en infecciones sistémicas y locales. Múltiples agentes han sido asociados con aterosclerosis. Los principales organismos que tienen un rol potencial en la patogenia de la arteriosclerosis son *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus, *Helicobacter pylori*, virus Hepatitis A, virus herpes simplex tipo 1- 2 y ciertos agentes periodontales.

La *C pneumoniae* es una bacteria gram negativa que causa infección del tracto respiratorio alto. Esta bacteria es el patógeno más frecuentemente relacionado en la literatura con el desarrollo de aterosclerosis. Modelos animales confirman que *C pneumoniae* induce aterogénesis. La infección con esta bacteria es común, y aproximadamente el 50% de los adultos en el mundo tienen anticuerpos contra este patógeno. Existe evidencia patológica directa de alta prevalencia del microorganismo en lesiones ateroscleróticas. Sin embargo, la mayoría de los cultivos son negativos, lo cual reflejaría la dificultad en el cultivo de *C pneumoniae* o la no viabilidad del organismo. Luego de la infección inicial con *C pneumoniae* los mecanismos de defensa naturales podrían matar al microorganismo, y este podría entonces convertirse en un nicho de inflamación crónica. No es claro si esta bacteria inicia la injuria aterosclerótica, facilita su progresión, o coloniza el ateroma preexistente. La serología positiva para *C pneumoniae* se asocia con ACVI. El aumento de anticuerpos IgA contra este microorganismo es más frecuente en pacientes con isquemia cerebral reciente^{10,11}.

El *H pylori* es un bacilo curvo gram negativo que coloniza el sistema gastrointestinal en aproximadamente la mitad de los adultos y está asociado con gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico. No sólo la evidencia serológica relaciona la infección por *H pylori* con enfermedad aterosclerótica, sino que recientemente también se aisló la bacteria en aproximadamente la mitad de las placas ateromatosas carotídeas humanas¹². La mayor frecuencia de expresión de ICAM-1 y HO-1 en placas positivas para *H pylori* sugiere una asociación entre la presencia del bacilo, inflamación vascular y estrés oxidativo^{12,13}. La seropositividad para este microorganismo ha sido postulada como factor de riesgo independiente para ACVI, especialmente cuando están involucradas las cepas más virulentas (cepa Cag A).

Recientemente se encontraron agentes involucrados en infecciones periodontales (*P gingivalis* y *S sanguinis*) en muestras de endarterectomía. En el

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) la enfermedad periodontal fue un importante factor de riesgo de ACVI. Durante la periodontitis, estos agentes podrían diseminarse por la sangre hasta llegar a infectar células vasculares. La presencia de los microorganismos podría influenciar la morfología de las placas ateroscleróticas, predisponiendo a su ruptura y gatillando un síndrome coronario agudo o un ACVI¹⁴.

INFECCIÓN COMO FACTOR PRECIPITANTE DE EVENTO CEREBROVASCULAR AGUDO

Se ha observado una correlación entre el número de muertes vasculares y la presencia de epidemias de infecciones respiratorias. En los meses de invierno la incidencia de infecciones y de episodios cardiovasculares crecen en forma paralela. Las infecciones agudas producen cambios hemodinámicos y de las cascadas de coagulación y fibrinólisis¹⁵.

Aproximadamente un tercio de los pacientes hospitalizados con ACVI agudos tienen historia de infecciones febriles dentro del mes previo al episodio isquémico¹⁶⁻¹⁹. La prevalencia de infecciones / inflamaciones en la semana previa al evento isquémico es significativamente superior a la observada en pacientes hospitalizados con otras patologías neurológicas y en controles ambulatorios^{20,21}. Numerosos agentes bacterianos y virales han sido aislados indicando que la relación no estaría determinada por un microorganismo en particular²¹. El incremento en el riesgo vascular se distingue de los tradicionales factores de riesgo por cuanto los procesos infecciosos e inflamatorios actuarían como precipitadores o "gatilladores" del proceso isquémico en sujetos portadores de factores de riesgo "crónicos".

La asociación entre infecciones e isquemia cerebral ha sido atribuida, al menos en parte, a desbalances transitorios de los mecanismos de coagulación hacia un estado protrombótico, mecanismos inmunológicos, hipertermia, leucocitosis, diseción, trastornos de la reserva hemodinámica cerebral, cambios reológicos, alteraciones en la cascada de óxido nítrico y deshidratación. La reacción inflamatoria que acompaña a las infecciones puede estimular los mecanismos de coagulación por medio de la expresión de tromboplastina por monocitos y macrófagos, incremento de los niveles séricos del factor de necrosis tumoral alfa (α -TNF), inhibición del sistema anticoagulante proteína C/proteína S, incremento en la generación de fibrina y aumento de los niveles de fibrinógeno.

IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS

Los conceptos antes expuestos abren enormes perspectivas futuras en el aspecto terapéutico de la enfermedad aterosclerótica.

La "hipótesis inflamatoria"

La presencia de actividad inflamatoria y la posibilidad de su detección a través de métodos sencillos como la medición de PCR en sangre permitirían adecuar el uso y las dosis de diversas medicaciones como la aspirina, clopidogrel, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, estatinas, etc. Todas estas medicaciones parecerían ejercer su efecto beneficioso, al menos en parte, a través de sus efectos antiinflamatorios (2).

Antibióticos

Dentro de la línea investigativa del rol de las infecciones en la enfermedad aterosclerótica, se encuentran numerosos ensayos completos y en curso que evalúan la utilidad de los antibióticos en la prevención de la enfermedad vascular.

En el estudio AZACS y WIZARD se trataron pacientes coronarios con azitromicina por 4 días y tres meses respectivamente. Este tratamiento no redujo significativamente el desarrollo de eventos recurrentes. Por el contrario, en el ensayo clínico STAMINA, en donde pacientes con síndrome coronario agudo fueron tratados con antibióticos, se observó una reducción significativa de eventos cardíacos adversos. Está en marcha el ensayo clínico ACES, en donde pacientes con enfermedad coronaria estable son tratados con azitromicina por cuatro años¹¹. Probablemente este estudio ayude a esclarecer si el uso prolongado de antibióticos en la enfermedad vascular es relevante.

En resumen, la mayoría de los ensayos clínicos con antibióticos a corto plazo en pacientes con enfermedad cardiovascular no han conseguido reducir sustancialmente el número de eventos cardiovasculares. Esto coincide en forma interesante con hallazgos recientes en nuestro laboratorio donde la infección local por *H pylori* en placas ateroscleróticas pareciera estar relacionada con estabilización sintomática.

Por lo tanto, es aún discutible la necesidad de tratar las infecciones con el objetivo de reducir la enfermedad vascular. Hasta que estudios bien diseñados y de largo plazo prueben un beneficio significativo, no se puede recomendar el trata-

miento antibiótico con el objetivo de mejorar el pronóstico en pacientes con enfermedad cardiovascular aguda o crónica.

Vacunación y prevención de eventos vasculares

Durante las epidemias con influenza, aumentan las hospitalizaciones por causas vasculares, por lo tanto, las infecciones agudas incluyendo las infecciones del tracto respiratorio alto, podrían aumentar el riesgo de eventos agudos cerebrovasculares²². La vacunación antigripal se asocia a reducción en el riesgo de hospitalizaciones por infarto agudo de miocardio, ACV y muertes de causa cardiovascular. También se postula que la vacunación podría ejercer una "modulación" de la respuesta inmune con efecto "antiaterogénico". La vacunación reduce el riesgo de hospitalización por causas cerebrovasculares en forma similar tanto en sujetos sanos como en personas mayores con alto riesgo vascular²³.

Los anticuerpos anti-LDL oxidado comparten en forma completa la identidad genética y estructural con anticuerpos que protegen contra patógenos infecciosos comunes, incluyendo al neumococo. Varios estudios muestran semejanza molecular (molecular mimicry) entre los epitopes del LDL oxidado y el *S. Pneumoniae*, indicando que estas respuestas inmunitarias podrían tener efectos beneficiosos. Por lo tanto la inmunización anti-neumocócica podría disminuir la extensión de la lesión aterosclerótica²⁴.

CONCLUSIONES

La aterosclerosis no es simplemente una colección de lípidos en la pared. La evidencia actual sugiere un rol central de la inflamación en todas las fases del proceso ateromatoso: inicio, progresión y complicaciones clínicas. Diversos estudios muestran correlación de marcadores inflamatorios con el riesgo de desarrollar eventos isquémicos.

Los procesos infecciosos parecen aumentar el riesgo de enfermedad cerebrovascular, ya que pueden contribuir a iniciar o exacerbar el evento inflamatorio a través de diversos mecanismos fisiopatológicos. Las infecciones sistémicas agudas podrían representar el "eslabón perdido" entre la presencia de factores de riesgo crónicos y la precipitación de eventos isquémicos cerebrovasculares. La complejidad de las relaciones entre infecciones agudas y crónicas, sistémicas y locales y el desarrollo de aterosclerosis y eventos clínicos justifican la

intensidad y variedad de las investigaciones en curso en este campo. El mayor conocimiento de esta asociación permitiría una utilización racional de estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad cerebrovascular basadas en la detección de procesos inflamatorios.

Es posible que en el futuro existan conductas preventivas específicas para pacientes con enfermedad cerebrovascular e infecciones. Estudios de investigación adecuadamente diseñados podrán determinar si el tratamiento temprano con antibióticos puede prevenir infartos cerebrales en pacientes con factores de riesgo vascular e infecciones bacterianas agudas. También se podría usar la detección de marcadores inflamatorios para la estratificación de riesgo y monitoreo de la terapéutica. El intento de modificar los componentes deletéreos de la inflamación dejando los aspectos protectores intactos podría crear nuevas estrategias para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad aterosclerótica.

Bibliografía

1. Epstein F. Atherosclerosis, an inflammatory disease. **N Engl J Med** 1999; 340: 115-126.
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. **Circulation** 2002; 105: 1135-43.
3. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring, JE, Cook, NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. **N Engl J Med** 2002; 347: 1557-65.
4. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon, RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation** 2003; 107: 499-511.
5. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. **Stroke** 2002; 33: 862-75.
6. Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? **Am J Epidemiol** 1998; 148: 37-947.
7. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Asikainen, S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. **Clin Infect Dis** 1998; 26: 19-734.
8. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Koop H, Rippin G, et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. **Circulation** 2002; 105: 15-21.
9. Pérez Barreto M, Fischberg GM, Paganini-Hill A. Low-dose endotoxin reduces human cerebrovascular reactivity and produces procoagulant state. **Stroke** 2001; 32: 360.
10. Huittinen T, Leinonen M, Tenkanen L, Virkkunen H, Manttari M, Palosuo T, et al. Synergistic effect of persistent chlamydia pneumoniae infection, autoimmunity, and inflammation on coronary risk. **Circulation** 2003; 107: 2566-70.
11. Higgins JP. Chlamydia pneumoniae and coronary artery disease: The antibiotic trials. **Mayo Clin Proc** 2003; 78: 321-32.
12. Ameriso SF, Fridman E, Leiguarda RC, Sevlever, GE. Detection of Helicobacter pylori in human carotid atherosclerotic plaques. **Stroke** 2001; 32: 385-91.
13. Ameriso SF, Zedda C, Boczkowski J. Heme oxygenase-1 is present in H. pylori positive atherosclerotic plaques. **Stroke** 2002; 33: 376.
14. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi, YA, Syrjala, SL. Association between dental health and acute myocardial infarction. **BMJ** 1989; 298: 779-81.
15. Macko RF, Ameriso SF, Gruber A, Griffin JH, Fernández JA, Barndt R et al. Impairments of the protein C system and fibrinolysis in infection-associated stroke. **Stroke** 1996; 27: 2005-11.
16. Syrjänen J, Valtonen VV, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. **BMJ** 1988; 296: 1156-60.
17. Ameriso SF, Wong VLY, Quismorio FP, Fisher M. Immunohematologic characteristics of infection-associated cerebral infarction. **Stroke** 1991; 22: 1004-9.
18. Grau AJ, Bugge F, Heindl S, Steichen-Wiehn C, Barerjee T, Maiwald M, et al. Recent infection as a risk factor for cerebrovascular ischemia. **Stroke** 1995; 26: 373-9.
19. Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD. Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. **Stroke** 1996; 27: 2204-6.
20. Macko RF, Ameriso SF, Barndt R, Clough W, Weiner JM, Fishcer M. Precipitants of brain infarction: roles of preceding infection/inflammation and recent psychological stress. **Stroke** 1996; 27: 1999-2004.
21. Grau AJ, Bugge F, Becher H, Zimmermann E, Spiel M, Fent T, et al. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies. **Neurology** 1998; 50: 196-203.
22. Nichol K, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among elderly. **N Engl J Med** 2003; 348: 1322-32.
23. Bainton D, Jones GR, Hole D. Influenza and ischaemic heart disease: a possible trigger for acute myocardial infarction? **Int J Epidemiol** 1978; 7: 231-9.
24. Binder CJ, Horkko S, Dewan A, Chang MK, Kieu EP, Goodyear CS. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between Streptococcus pneumoniae and oxidized LDL. **Nature Medicine** 2003; 9: 736-43.

ABSTRACT

Inflammation is a key component in all phases of the atherosclerotic process: initiation, progression, and clinic complications. Inflammation markers in atherosclerosis are LDL vascular oxidation, C reactive protein (CRP), fibrinogens, tumoral necrosis factor alfa, within others. Increased concentrations of CRP correlate with the presence of vascular disease. The measurement of this protein is a useful tool to identify subjects at risk, suggesting a key role of inflammation before and after the cerebrovascular event.

The infectious process may cause a proatherogenic effect acting systemically or locally within the vascular wall.

The organisms proposed to have a role in the pathogenesis of atherosclerosis are C. Pneumoniae, cytomeg-

alovirus, H. Pylori, hepatitis A virus, herpes simplex types 1 and 2, and periodontal infections.

The presence of multiple positive serologies may substantially increase the risk of vascular disease. These microorganisms may be found in atherosclerotic coronary and carotid lesions but seem to be absent in normal vessels.

Infectious acute processes may also act as "triggers" of events process in subjects that have "chronic" risk factors.

Future investigations in infection and inflammation processes may open new avenues in the treatment of cerebrovascular diseases.

Key words: *central nervous system, infectious diseases.*

COMENTARIOS

Teniendo en cuenta que los accidentes cerebrovasculares (ACV) ocupan el tercer lugar en la estadística de mortalidad, luego de las enfermedades cardíacas y el cáncer, es bueno enterarse de novedades acerca del conocimiento que se tiene de los mismos.

La gran mayoría de los ACV son de origen isquémico (ACVI) y es acerca de ellos que se explayan Ameriso y col. en este interesante artículo de revisión.

El resultado del tratamiento de los ACV isquémicos instalados, pese a las innovaciones de los últimos años (rTPA, etc.), sigue siendo francamente frustrante debido a las graves secuelas que dejan por lo que sigue siendo útil insistir en la prevención de los mismos.

Para ello nada mejor que el conocimiento de su fisiopatología.

Y es éste uno de los tópicos en el que hacen hincapié los autores.

Si bien la relación entre inflamación y aterosclerosis ha sido postulada hace mucho, es en los últimos años en que diversos estudios epidemiológicos y experimentales comenzaron a mostrar asociaciones y a postular mecanismos fisiopatológicos.

Lo interesante, y a la vez complejo, de esta relación es que la inflamación tendría "un protagonismo clave antes y después del evento cerebrovascular".

Por otra parte, serían procesos inflamatorios agudos o crónicos no infecciosos (arteritis a célu-

las gigantes, lupus) y procesos inflamatorios agudos o crónicos infecciosos los involucrados como factores de riesgo y/o desencadenantes para la instalación de los ACVI².

Los autores presentan una concienzuda puesta al día acerca de probables estrategias de prevención y terapéutica (antibióticos, vacunación) basados en los conocimientos fisiopatológicos actuales y a la vez postulan la utilización de pruebas que puedan identificar los individuos con mayor riesgo de sufrir un ACVI.

La sección "Infección y aterosclerosis" relata con claridad las posibles relaciones entre "carga infecciosa" y enfermedad vascular y asimismo introduce el concepto de "semejanza molecular" para procurar explicar cómo componentes microbianos producirían una reacción autoinmune (inflamatoria) sobre la pared vascular.

Parecería, luego de la lectura de este trabajo, que nos hallamos frente a un nuevo paradigma relacionado con varios aspectos de los ACVI.

La bibliografía consultada es extensa y abarcativa. En otro trabajo sobre este tema, en el que dos de los presentes autores son coautores y en el cual se utiliza el término "síndromes infeccioso/inflamatorios", curiosamente sugieren que las infecciones del tracto respiratorio superior al actuar como gatillo e incrementar el riesgo de ACVI, lo hacen especialmente en aquellos pacientes sin factores de riesgo vascular³.

Pese a los avances en el conocimiento de esta

patología que tiene enormes implicancias clínicas, sociales y económicas¹ aún habrá que recorrer un largo camino para llegar a manejar con certeza conductas preventivas y terapéuticas.

Si bien la prueba final del papel causal de mecanismos infeccioso/inflamatorio en la patogénesis del ACVI aún falta² probablemente futuras líneas de investigación nos van a ayudar a dilucidar la cuestión.

Entre los novedosos abordajes podemos citar, además de las estrategias antimicrobianas y anti-leucocitarias, al uso de antagonistas de las citoquinas, p.ej. antagonista del receptor¹ de la interleukina-1.

El Dr. Sebastián Ameriso y colaboradores han presentado un importante trabajo de actualización bibliográfica y una excelente revisión de la vinculación entre la infección/inflamación como desencadenante de enfermedad vascular cerebral¹.

En este sentido, se ha documentado que agentes infecciosos como *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* y la familia de Herpesvirus (Herpes Simples 1 y 2, Varicela Zoster, EBV y CMV y Herpes virus hominis) podrían contribuir al desarrollo de enfermedad arterial aterosclerótica o de la reestenosis arterial post procedimientos intravasculares².

Se han descripto mecanismos como alteración de la función de coagulación de las células endoteliales con incremento de los factores procoagulantes como es la mayor expresión de factor tisular, la inhibición del activador de plasminógeno, la reducción de la trombomodulina, etc. Esta vinculación entre la activación de la coagulación en el mecanismo de inflamación infección ha sido claramente demostrada en los pacientes con sepsis severa/shock séptico y su vinculación con la administración de proteína C recombinante. Prowess³.

Asimismo, se ha reportado la disminución de la hidrólisis lisosomal de los ésteres de colesterol en las células del músculo liso vascular debida a la disminución de la actividad de la proteína quinasa A con la disminución consecuente de la colesterol-ester hidrolasa y la acumulación intracelular de ésteres de colesterol².

El aumento de la producción de RNA mensajero por parte del macrófago codifica la producción de Interleukina 1 β , TNF α , y CSF (Colony Stimulating Factor) y promueven la expresión por parte de los leucocitos y del endotelio vascular de moléculas

Bibliografía

1. Emsley HC, Tyrrell PJ: Inflammation and infection in clinical stroke. **J Cereb Blood Flow Metab** 2002; 22: 1399-419.
2. Lindsberg RJ, Grau AJ: Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. **Stroke** 2003, 34: 2518-32.
3. Paganini-Hill A, Lozano E, Fischberg G et al: Infection and risk of ischemic stroke: differences among stroke subtypes. **Stroke** 2003; 34: 453-7.

Ricardo Schreck

Servicio de Neurocirugía

Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón

las de adhesión de tipo I y de P selectina.

También los reactantes en fase aguda como el aumento del fibrinógeno y el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI) favorecen la aparición de trombosis y el aumento de producción de la proteína amiloidea A en el suero puede alterar la remoción de colesterol de las lesiones ateromatosas por la HDL².

Macko et al⁴ han reportado el papel de la proteína C y la fibrinolisis endógena en el aumento del riesgo de infarto cerebral luego de un proceso infeccioso/inflamatorio reciente (≤ 1 semana) y Caligiuri et al⁵ que la respuesta inmune desarrollada por las células B del bazo puede ser protectora en cuanto a la producción de lesiones arteriales ateroscleróticas (ratones apoE).

Robert Koch⁶ publicó en 1884 sus famosos cuatro postulados para certificar la etiología infecciosa en un proceso:

1. El organismo causal debe ser aislado del huésped afectado; 2. el agente infeccioso debe ser identificado por cultivo o microscopía directa; 3. al transferirlo a un huésped susceptible debe producir la enfermedad y 4. el organismo debe ser reaislado del animal experimental infectado. Lamentablemente no todos estos postulados se cumplen en la asociación entre infección y aterosclerosis, ya que esta última no es una enfermedad aguda sino crónica y de lenta evaluación, lo que hace más difícil establecer su vinculación, además del polimorfismo genético y la susceptibilidad individual.

Se han planteado una serie de variantes profilácticas y terapéuticas como esquemas antibióticos, vacunas, anticuerpos contra el LDL oxidado, etc que se encuentran actualmente en una fase experimental.

Tomemos como ejemplo la vacunación antigri-

pal. La vacuna contra la influenza es el método primario para la prevención de la enfermedad y sus complicaciones severas. El reporte de la ACIP (Advisory Committee of Immunization Practice) recomienda la vacunación para las personas ≥ 65 años o de cualquier edad (adultos y niños) portadores de enfermedades crónicas, para el grupo de 50 a 64 años por su prevalencia aumentada de portación de enfermedad crónica, y para aquellas personas que viven o cuidan a personas de alto riesgo (trabajadores de la salud, contactos domésticos, etc), a niños y adolescentes que reciben crónicamente aspirina (por el riesgo de Síndrome de Reye y a las embarazadas de 2º y 3er trimestre en época de influenza⁷⁻²².

La administración de la vacuna antigripal está asociada a reducción de las complicaciones respiratorias asociadas a influenza así como también del número de visitas médicas, de hospitalización, de ausentismo laboral y de muerte⁷⁻²².

Las complicaciones de la vacuna son mínimas (dolor en el sitio de la vacuna, fiebre malestar y mialgia en raras oportunidades), la posibilidad de Guillain Barre reportada es de 1 caso adicional por millón y es absolutamente costo/eficiente y la vacunación no se ha asociado a recaída o producción de esclerosis múltiple (como ha sido referido con la vacunación contra la hepatitis B)²³⁻²⁸.

Nichol²⁹ ha reportado además disminución del riesgo en ancianos de hospitalización por enfermedades cardíacas, enfermedades cardiovasculares y del riesgo de muerte durante la época de influenza. Asimismo Naghavi³⁰ ha referido la disminución del riesgo de infarto de miocardio, Gurfinkel³¹ la disminución del riesgo de muerte y de eventos isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria y Siskovic³² la disminución de paro cardíaco primario en personas que habían recibido la vacunación para la influenza. Lavallée ha reportado que la vacunación contra la influenza puede proteger contra el infarto cerebral³³.

Sin embargo, la tasa de vacunación en USA es de 60% para el grupo ≥ 65 años, de 41% para el grupo de 50 a 64 años, de 36% para los trabajadores de la salud y de 29% para el grupo de 18 a 64 años⁷. Dichas tasas son más bajas en nuestro país.

Recientemente McDonnell³⁴ ha publicado que las vacunas de DNA pueden producir una estimulación más eficiente que las de uso actual de la inmunidad mediada por células ya que la expresión del antígeno es más duradera y la respuesta de las células T es mayor. Son más seguras que las de virus atenuados (especialmente en pacientes inmunocomprometidos o con infecciones virales crónicas como las producidas por los virus de la hepatitis C, B, herpes o HIV o parasitarias o pacientes portadores de neoplasias). Pueden proteger al paciente, en particular cuando la protección humoral es insuficiente (infecciones virales crónicas activas) y cuando se producen múltiples cepas de virus (como la influenza) o cuando el paciente no produce anticuerpos protectores.

Sin embargo estas vacunas podrían contribuir a la mutación genética y producir alteraciones en el código genético con graves consecuencias.

Como puede observarse se trata de un interesante campo futuro para la investigación y el desarrollo de estrategias de prevención para las enfermedades cardíacas y cerebrovasculares que constituyen la primera causa de muerte para todos los grupos de edad.

Felicito al Dr Ameriso y sus colaboradores por la magnífica revisión efectuada y por la iniciativa de incorporar este tema con tanto desarrollo futuro para la discusión médica.

Jorge Neira

Coordinador de la Red de

Trauma y Emergencia

Secretaría de Salud.

Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires

Bibliografía

1. Ameriso S, Ruiz Villamil A, Pérez Barreto M. Infecciones y Enfermedad Cerebrovascular. **Rev Argent Neuroc.** En prensa.
2. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. **Circulation.** 1997; 96: 4095-103.
3. Bernard G, Vincent J, Laterre P, LaRosa SP, Dharnant JF, López-Rodríguez A et al. The Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. **New Engl J Med** 2001; 344: 699-709.
4. Macko R, Ameriso S, Gruber A, Griffin JH, Fernández JA, Barndt R et al. Impairments of the Protein C System and fibrinolysis in infection-associated

- stroke. **Stroke** 1996; 27: 2005-11.
5. Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson G. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. **J Clin Invest** 2002; 109: 745-53.
 6. Koch, R. Koch's Postulates. 1884. www.nobel.se/medicine/laureates/1905/koch
 7. Morbidity and Mortality Weekly Report. MMWR. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the (ACIP). Departments of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. April 25, 2003; Vol 52: N° RR-8.
 8. Treanor J. Influenza vaccine – Outmaneuvering antigenic shift and drift. **New Eng J Med** 2004; 350: 218-20.
 9. Couch R. Prevention and treatment of influenza. **New Eng J Med** 2000; 343: 1778-87.
 10. Ada G. Vaccines and vaccination. **New Eng J Med** 2001; 345: 1042-53.
 11. Belshe R, Mendelman P, Treanor J. The efficacy of live attenuated, cold adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. **New Eng J Med** 1998; 338: 1405-12.
 12. Nichol K, Lind A, Margolis K. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults. **New Eng J Med** 1995; 333: 889-93.
 13. Ahmed F, Singleton J, Franks A. Influenza vaccination for healthy young adults. **New Eng J Med** 2001; 345: 1543-7.
 14. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. **New Eng J Med** 2001; 345: 1529-36.
 15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Immunization Program. www.cdc.gov/nip/vacsafe/#risk.
 16. Harvard Center for Risk Analysis. www.hcra.harvard.edu.
 17. Johns Hopkins School of Public Health, Risk Sciences and Public Policy Institute. www.jhsph.edu/research/centers/rsppi.
 18. Society of risk analysis. www.sra.org
 19. National Partnership for Immunization. www.partnersforimmunization.org/issues.html
 20. National Immunization Program. www.cdc.gov/nip/vacsafe/concerns.
 21. Johns Hopkins University Institute for Vaccine Safety. www.vaccinesafety.edu/
 22. National Network for Immunization Information. www.immunizationinfo.org
 23. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, et al. Use of inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. **New Eng J Med** 2004; 350: 896-903.
 24. Couch R. Nasal vaccination, Escherichia coli Enterotoxin and Bell's palsy. **New Eng J Med** 2004; 350: 860-1.
 25. Lasky T, Terraciano G, Magder L. The Guillain Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. **New Eng J Med** 1998; 339: 1797-802.
 26. Noseworthy J, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinstenker, B. Multiple sclerosis. **New Eng J Med** 2000; 343: 938-52.
 27. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bowdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. **New Eng J Med** 2001; 344: 319-26.
 28. Nichol K. Complications of influenza and benefits of vaccination. **Vaccine** 1999;17: S47-S52.
 29. Nichol K, Nordin J, Mullooly J et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among elderly. **New Eng J Med** 2003; 348: 1322-32.
 30. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. **Circulation** 2000; 102: 3039-45.
 31. Gurfinkel E, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. **Eur Heart J** 2004; 25: 25-31.
 32. Lavalley P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. **Stroke** 2002; 33:513-8.
 33. Siscovick D, Raghunathan T, Lin D, Weinmann S, Arbogast S, Lemaitre RN, et al. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. **Am J Epidemiol** 2000; 152: 674-7.
 34. McDonnell W, Askari F. DNA vaccines. **New Eng J Med** 1996; 334: 42-5.