

Antibióticos y el corazón

Parte 2 - Uso de antibióticos y prevención de la enfermedad coronaria aterosclerótica

Lo que se sabe

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en todo el mundo, representando el 16% del total de muertes.¹ Resulta necesaria y urgente la investigación de factores de riesgo demostrados y emergentes.

La aterosclerosis, proceso previamente considerado pasivo, resultante de la infiltración lipídica, es ahora comprendido como un fenómeno activo, inflamatorio y trombótico,² con una progresión errática, desde el punto de vista estructural como biológico.³

La adherencia completa al tratamiento de los factores de riesgo clásicos no elimina por completo la posibilidad de que se presenten eventos cardiovasculares, interpretándose esto como *riesgo residual*. El *riesgo residual* estaría relacionado con las lipoproteínas remanentes y con la inflamación crónica presente en estos pacientes, fundamentada por aumento de PCR, IL-6 y TNF, y que podría tener relación con infección y portación de microorganismos.^{4,5}

Los microorganismos podrían inducir la inflamación al infectar células endoteliales y células que conforman la placa ateromatosa y, en consecuencia, activar una respuesta inmune innata dentro de la misma, así como a tejidos no vasculares, lo que podría conducir a un aumento de la secreción de citoquinas y otras proteínas de fase aguda, que se suman a la inflamación dentro de la placa.⁶

Los microorganismos descritos más frecuentemente en asociación a patología ateromatosa son:

Chlamydia pneumoniae: patógeno humano intracelular, frecuente causa de infecciones respiratorias.⁷ El primer informe sobre una alta prevalencia de títulos elevados de anticuerpos contra esta bacteria en sujetos con infarto agudo de miocardio (IAM) generó especulaciones sobre una posible participación causal de las infecciones por *C. pneumoniae* en la etiología de la aterosclerosis, la cardiopatía coronaria e IAM.⁸ Evidencia ulterior incluye la detección de ADN y / o antígeno de *C. pneumoniae* mediante reacción en cadena de la polimerasa en el 40% o más de las placas ateroscleróticas de pacientes en diversas partes del mundo así como el desarrollo de lesiones inflamatorias arteriales en ratones y conejos inoculados con *C. pneumoniae*.⁹ Estudios recientes sugieren que ADN de *C. pneumoniae* está presente en muestras de sangre periférica de solo el 8% de pacientes cardiovasculares, mientras que más del 70% de estos pacientes demuestran niveles de IgG específica.¹⁰ La patología respiratoria leve de vía aérea alta es muy frecuente, autolimitada y no justifica atención médica, lo que hace suponer que al no tratarse con antibióticos, estas infecciones podrían volverse crónicas.⁸

El estudio PROVE-IT que randomizó pacientes dentro de los 10 días posteriores a un síndrome coronario agudo a recibir gatifloxacina o placebo, no logró demostrar ningún efecto cardioprotector significativo del uso de antibióticos.¹¹ El estudio CLARICOR randomizó a pacientes con diagnóstico reciente o de hasta seis años de antigüedad de IAM o angina de pecho, a recibir claritromicina o placebo, notando mayor mortalidad en el grupo que recibió claritromicina.¹²

Porphyromonas gingivalis: cocobacilo Gram negativo que habita el surco gingival,¹³ también identificado en placas ateromatosas.¹⁴ Se ha reportado mayor cantidad de carga bacteriana oral de *P. gingivalis* o anticuerpos específicos en personas con enfermedad coronaria.¹⁵ Un estudio prospectivo con 581 pacientes demostró que los anticuerpos IgG e IgA séricos contra patógenos periodontales importantes no se asociaron con la extensión de la aterosclerosis coronaria (excepto una tendencia en diabéticos) ni con la vulnerabilidad de la placa coronaria. IgA contra patógenos periodontales se asoció inversamente con la extensión de la remodelación coronaria.¹⁵ Además, estudios retrospectivos también desestimaron asociación.⁴

Helicobacter pylori: bacteria Gram negativa helicoidal que habita el epitelio gástrico humano. Se la ha relacionado con el desarrollo de úlcera gástrica, cáncer de estómago, linfoma MALT, anemia ferropénica y trombocitopenia.¹⁶ Un estudio demostró que pacientes con enfermedad coronaria con anticuerpos contra *H. pylori* tienen asimismo niveles elevados de proteína de unión a lipopolisacáridos, presunto marcador inflamatorio vascular, que sería inducido por la interacción entre anticuerpos contra *H. pylori* y la llamada heat-shock protein B aumentando el riesgo de patologías vasculares.¹⁷ Sin embargo, un metaanálisis desestima la relación de seropositividad por *H. pylori* y enfermedad coronaria.¹⁸ Otros estudios prospectivos no mostraron relación entre infección por *H. pylori* y ateromatosis.⁴

Dos metaanálisis evaluaron el efecto del tratamiento con antibióticos para la prevención secundaria de eventos cardíacos.^{5,19} El primero evaluó la utilización de cuatro antibióticos en los estudios seleccionados (azitromicina, claritromicina, roxitromicina y gatifloxacina); el segundo no seleccionó por tipo de antibiótico. Se incluyeron estudios

con tratamientos cortos y estudios con tratamientos prolongados, y se evaluaron además los subgrupos etarios. En ambos metaanálisis no se demostró beneficio en prevención secundaria de eventos cardiovasculares. Sobre prevención primaria enfocada en *C. pneumoniae*, una revisión de dos análisis retrospectivos de casos y controles, a partir de la Base de Datos de Investigación de Práctica General del Reino Unido, tampoco demostró beneficio en prevención primaria de evento coronario.¹⁸

Lo que no se sabe

No se ha aclarado si la acción de ciertos patógenos sobre la enfermedad ateromatosa es directa o si resulta del estímulo inflamatorio inespecífico, celular o humoral que repercute negativamente en el proceso ateromatoso y de disfunción endotelial.

No hay estudios relacionando el título de anticuerpos IgG y la presencia de esta en la placa ateromatosa detectada por PCR en la población general.

No hay estudios de prevención primaria prospectivos que evalúen el tratamiento de infección por *C. pneumoniae* y la aparición de enfermedad ateromatosa en población libre de enfermedad, ni estudios que analicen la influencia sobre el momento de introducción y duración de tratamiento sobre ese fenómeno.

REFERENCIAS

- 1- Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study. Cureus 2020; 12(7):e9349

- 2- Ross. R. Atherosclerosis- -an inflammatory disease. N Eng J Med 1999; 340(2): 115- 26
- 3- Libby. P. Atherosclerosis. Biopatología de los vasos sanguíneos. Parte II. Medicina Vascul. 2º Edición Elsevier Saunders. 2013
- 4- Sethi NJ, Safi S, Kwasi Korang S, et al. Antibiotics for secondary prevention of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2017; 2017(7):CD003610
- 5- Varbo A, Nordestgaard GB. Remnant lipoproteins. Curr Opin Lipidol 2017; 28(4):300-307
- 6- Rosenfeld ME, Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. Thromb Haemost 2011; 106(5): 858-867
- 7- McColm AA, Ryan DM. Penetration of β -lactam antibiotics into cardiac vegetations, aorta and heart muscle in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis: comparison of ceftazidime, cefuroxime and methicillin. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16(3):349-358
- 8- Villegas E, Sorlozano A, Camacho A, Gutierrez J. *Chlamydothila pneumoniae*: from proteomics to arteriosclerosis. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2008; 26(10):629-637
- 9- Meier CR. Antibiotics in the prevention and treatment of coronary heart disease. J Infect Dis 2000; 181(Suppl 3):S558–S562
- 10-Song Z, Brassard P, Brophy JM. A meta-analysis of antibiotic use for the secondary prevention of cardiovascular diseases. Can J Cardiol 2008; 24(5):391-395

- 11-Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2005; 352(16):1646-1654
- 12-Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. BMJ 2006; 332(7532):22-27
- 13-Orrego-Cardozo M, Parra-Gil MA, Salgado-Morales YP, Muñoz-Guarín E, Fandiño-Henao V. *Porphyromonas gingivalis* and systemic diseases. CES Odontología 2015; 28(1):57-73
- 14-Gibson FC, Genco CA. Porphyromonas gingivalis mediated periodontal disease and atherosclerosis: disparate diseases with commonalities in pathogenesis through TLRs. Curr Pharm Des 2007;13(36):3665-3675
- 15-De Boer SP, Cheng JM, Range H, et al. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary plaque remodeling but not with vulnerability or burden. Atherosclerosis 2014; 237(1):84-91
- 16-Fischbach W, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection. Dtsch Arztebl Int 2018; 115(25):429-436
- 17-Matusiak A, Chalubinski M, Broncel M, et al. Putative consequences of exposure to Helicobacter pylori infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation. Arch Med Sci 2016;12(1):45–54
- 18- Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with Helicobacter pylori: meta-analysis of 18 studies. BMJ 1998;316(7138):1130–1132.

19-Taylor-Robinson D, Boman J. The failure of antibiotics to prevent heart attacks.

It's not necessarily the end of the road. BMJ 2005; 331(7513): 361–362



Dr. Mariano Nicolás Dolz

Especialista en Clínica Médica y Nefrología

Magister en Diabetes

Miembro Adherente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Miembro Adherente de la Sociedad Argentina de Lípidos

Vocal Titular de la Comisión de Medicina Interna de la Sociedad Interamericana de Cardiología
(MISIAC)