

Infeción, inflamación e ictus cerebral

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

Departamento de Neurología. Sección de Neurología Vascul. Instituto de Investigaciones Neurológicas
Dr. Raúl Carrea. Buenos Aires. Argentina.

La inflamación es un elemento clave en todas las fases del proceso aterosclerótico: inicio, progresión y complicaciones clínicas. Son marcadores de inflamación en la aterosclerosis la oxidación vascular de las lipoproteínas de baja densidad, la proteína C reactiva, el fibrinógeno y el factor de necrosis tumoral alfa, entre otros.

Las concentraciones elevadas de proteína C reactiva se correlacionan con la presencia de enfermedad vascular. La medición de esta proteína es una herramienta útil para identificar a los sujetos en riesgo y sugiere un protagonismo clave de la inflamación antes y después del evento cerebrovascular.

Los procesos infecciosos pueden ejercer un efecto proaterogénico al actuar a nivel sistémico o de forma local sobre la pared vascular. Los principales organismos que tienen una función potencial en la patogenia de la aterosclerosis son: *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, virus del herpes simple tipos 1 y 2, citomegalovirus, virus de la hepatitis A y ciertos agentes periodontales. La presencia de múltiples serologías positivas podría aumentar sustancialmente el riesgo de enfermedad vascular.

Estos agentes microbianos pueden ser encontrados en lesiones ateroscleróticas coronarias y carotídeas, pero parece que están ausentes en los vasos normales.

Los procesos infecciosos agudos actuarían, además, como «disparadores» del proceso isquémico en sujetos portadores de factores de riesgo «crónicos».

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

Palabras clave: *Infección. Inflamación. Aterosclerosis. Accidente cerebrovascular.*

Infection, Inflammation, and Stroke

Inflammation is a key component in all phases of the atherosclerotic process (initiation, progression, and clinical complications). Inflammation markers in atherosclerosis include vascular oxidation of LDL, C-reactive protein, fibrinogens, and tumor necrosis factor alpha, among others. Increased concentrations of C-reactive protein correlate with the presence of vascular disease. The measurement of this protein is a useful tool to identify subjects at risk, a fact which suggests a key role of inflammation before and after the cerebrovascular event. Infectious processes acting systemically or locally within the vascular wall may cause an atherogenic effect. The organisms proposed to play a role in the pathogenesis of atherosclerosis are *C. pneumoniae*, cytomegalovirus, *H. pylori*, hepatitis A virus, *Herpes simplex* types 1 and 2, and periodontal infections. Positive serological findings for multiple organisms 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. Acute infectious processes may also act as triggers of the ischemic process in subjects that have chronic risk factors. Future research in infectious and inflammatory processes may open new avenues in the treatment of cerebrovascular diseases.

Key words: *Infection. Inflammation. Atherosclerosis. Stroke.*

INFLAMACIÓN Y ATEROSCLEROSIS

La relación entre enfermedad vascular aterosclerótica e inflamación ha recibido una considerable atención en los últimos años. Sin embargo, el concepto de la

génesis inflamatoria de la aterosclerosis ya había sido propuesto por Rudolf Virchow en el siglo XIX. La inflamación es actualmente considerada como 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 las altas concentraciones sanguíneas de colesterol, en particular del unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), constituyen uno de los principales factores de

Correspondencia: Dr. S.F. Ameriso.
Departamento de Neurología. Sección de Neurología Vascul.
Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr. Raúl Carrea. FLENI.
Montañeses, 2325. 1428 Buenos Aires. Argentina.
Correo electrónico: sameriso@fleni.org.ar

riesgo de aterosclerosis, el proceso de aterogénesis se ha considerado fundamentalmente como una acumulación de lípidos en la pared arterial. Sin embargo, los mecanismos parecen ser más complejos¹. El hallazgo más temprano, la estría lipídica, es una lesión casi puramente inflamatoria consistente en macrófagos derivados de monocitos y linfocitos T circulantes. Por tanto, 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 una lesión avanzada o complicada. Son marcadores de inflamación en la aterosclerosis la oxidación vascular de las 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 del aumento de riesgo de presentar eventos vasculares contribuyen, en algunos casos, a su patogenia².

Las concentraciones elevadas de PCR se correlacionan con la presencia de enfermedad vascular³. La medición de esta proteína es, por tanto, una herramienta útil para identificar a los sujetos en riesgo. Estudios epidemiológicos en individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular demostraron que una sola medición de PCR es un fuerte indicador de futuros eventos vasculares. La elevación de la PCR se asocia con un curso desfavorable del síndrome coronario agudo, con independencia de la severidad de la aterosclerosis. En términos de aplicación clínica, la PCR parece ser un mejor indicador de eventos cardiovasculares futuros que el cLDL³. A diferencia de otros marcadores de inflamación, los valores de PCR son estables durante largos períodos, no tienen variación diurna, pueden ser medidos de forma poco costosa con métodos altamente sensibles y ha mostrado su utilidad en la predicción del riesgo de enfermedad vascular. La American Heart Association ha recomendado recientemente la medición de la PCR, en particular en sujetos con un riesgo intermedio en la determinación de riesgo global⁴. Múltiples estudios epidemiológicos apoyan el papel de la PCR en la predicción de riesgo y el pronóstico de accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) y sugieren 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 tras una mínima lesión mecánica junto con la inyección de una bacteria patógena. Sin embargo, fue Minick, en 1966, quien demostró de forma experimental el daño inmunológico arterial en el proceso ateroesclerótico. Los pro-

cesos infecciosos pueden ejercer un efecto proaterogénico al actuar a nivel sistémico o de 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») aumentaría sustancialmente el riesgo de enfermedad vascular⁸. Hay una relación significativa entre el número de patógenos infecciosos al que ha sido expuesto un individuo y la extensión de la lesión ateroesclerótica. Varios estudios han comunicado una 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 citocinas inflamatorias. Numerosos estudios han comunicado 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 la complicación de la enfermedad ateroesclerótica en los vasos cerebrales. Entre los mecanismos postulados se encuentra la semejanza molecular (*molecular mimicry*) de componentes microbianos que produce una reacción autoinmune sobre la pared vascular. Además, las citocinas pueden inducir cambios en las lipoproteínas y predisponer indirectamente a la arteriosclerosis. Como efectos sistémicos indirectos, las infecciones remotas causarían la liberación de lipopolisacáridos que dañan el endotelio y la estimulación procoagulante que lleva a la trombosis y la 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

En las lesiones ateroescleróticas coronarias y carotídeas se pueden encontrar diversos agentes microbianos, pero parece que están ausentes en los vasos normales. La invasión directa de la pared vascular podría causar una respuesta inflamatoria excesiva, con un incremento local de linfocitos y macrófagos, proliferación del músculo liso, inhibición de la apoptosis, acumulación de lípidos, disfunción endotelial, efectos procoagulantes, inhibición de la vasodilatación, expresión de citocinas, 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 y contribuir a la progresión de la lesión aterosclerótica. La relación entre infección vascular y estabilidad de la placa ateromatosa se halla en investigación⁶.

En un trabajo reciente estudiamos la relación entre la detección de *Helicobacter pylori* en el vaso, la presencia de una enzima de defensa celular contra la lesión mediada por estrés oxidativo, la hemooxigenasa-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 con la estabilización de la placa¹⁰.

Gérmenes involucrados

Los gérmenes involucrados son similares en las infecciones sistémicas y locales. Múltiples agentes han sido asociados con la aterosclerosis. Los principales organismos que tienen una función potencial en la patogenia de la arteriosclerosis son *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus, *H. pylori*, virus de la hepatitis A, virus del herpes simple de tipos 1 y 2 y ciertos agentes periodontales¹¹.

C. pneumoniae es una bacteria gramnegativa que causa infección del tracto respiratorio alto. Esta bacteria es el patógeno relacionado con más frecuencia en la bibliografía con el desarrollo de aterosclerosis. En modelos animales se ha confirmado que *C. pneumoniae* induce aterogénesis. La infección con esta bacteria es común, y aproximadamente el 50% de los adultos en el mundo tiene anticuerpos contra este patógeno. Hay evidencias patológicas directas de la 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. Tras la infección inicial con *C. pneumoniae*, los mecanismos de defensa naturales podrían matar al microorganismo, y éste podría entonces convertirse en un nicho de inflamación crónica. No está claro si esta bacteria inicia la lesión 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^{12,13}.

H. pylori es un bacilo curvo gramnegativo que coloniza el sistema gastrointestinal en cerca de 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 la enfermedad aterosclerótica, sino que recientemente también se ha aislado la bacteria en cerca de la mitad de las placas ateromatosas carotídeas humanas¹¹. 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, la inflamación vascular y el estrés oxidativo^{10,11}. La seropositividad para este microorganismo se ha postulado como factor de riesgo independiente para ACVI, en especial cuando están involucradas las cepas más virulentas (cepa Cag A).

Recientemente se han encontrado agentes involucrados en infecciones periodontales (*Porphyromonas 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 a las células vasculares. La presencia de los microorganismos podría influir en la morfología de las placas ateroscleróticas y predisponerlas a su rotura, lo que precipitaría 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 crece de 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 tiene una historia de infecciones febriles en el 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 enfermedades neurológicas y en controles ambulatorios^{20,21}. Macko et al¹⁵ examinaron la relación entre un nuevo ACVI agudo y antecedentes de procesos inflamatorios y síndromes infecciosos. En este estudio se observó una alta prevalencia de infección/inflamación (35%) exclusivamente en la semana previa al ACV. En contraste con estudios previos, estos resultados sugieren que los síndromes infecciosos que preceden al ACV pueden no ser febriles y que los procesos inflamatorios no infecciosos podrían también ser factores de riesgo para ACVI agudo. 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 «disparadores» del proceso isquémico en sujetos portadores de factores de riesgo «crónicos». Numerosos agentes bacterianos y virales han sido aislados, lo que indica que la relación no estaría determinada por un microorganismo en particular²¹.

La asociación entre infecciones e isquemia cerebral se ha atribuido, al menos en parte, a desbalances transi-

torios de los mecanismos de la coagulación hacia un estado protrombótico, mecanismos inmunológicos, hipertermia, leucocitosis, disección, 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, el incremento de los niveles séricos del TNF- α , la inhibición del sistema anticoagulante proteína C/proteína S, el incremento en la generación de fibrina y el aumento de los niveles de fibrinógeno.

Tras las epidemias de influenza en Europa y Estados Unidos a principios de 1900, se sugirió por primera vez una posible relación entre influenza y enfermedad aterosclerótica. Aproximadamente la mitad de la mortalidad, en ese momento, se atribuyó a causas no relacionadas con la influenza, especialmente a infartos cardíacos. Desde entonces, varios estudios epidemiológicos han focalizado su atención en la relación entre la infección por influenza y los eventos cardiovasculares. Un estudio prospectivo y varios estudios retrospectivos han sugerido que la infección respiratoria aguda podría desencadenar el infarto de miocardio²². Actualmente se podría afirmar que la infección por influenza puede tener un papel en las complicaciones de la placa aterosclerótica en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida. En un estudio experimental reciente se ha demostrado que la infección con el virus influenza A induce significativos efectos inflamatorios y trombóticos en ratones adultos apo E tras 7-10 días de la infección²².

Los diferentes agentes infecciosos tienen diversos efectos en la fisiopatología aterosclerótica y en sus complicaciones clínicas. Mientras que la mayoría de los agentes infecciosos podría iniciar o agravar un proceso inflamatorio crónico vascular o sistémico, el virus de la influenza podría funcionar como disparador en la desestabilización de la placa vulnerable. Un posible mecanismo patogénico podría deberse a una producción masiva de citocinas en los pulmones que son liberadas al torrente sanguíneo, una respuesta conocida de la infección por el virus influenza, para lo que es clave la estimulación del interferón- γ producido por las células T y NK. Otro posible mecanismo relacionado con el virus de la influenza podría ser el depósito de complejos inmunitarios en la placa.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los conceptos expuestos con anterioridad 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 mediante métodos sencillos, como

la medición plasmática de la PCR, permitiría adecuar el uso y las dosis de diversas medicaciones, como aspirina, clopidogrel, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, estatinas, etc. Parece que todas estas medicaciones ejercen su efecto beneficioso, al menos en parte, por sus propiedades antiinflamatorias².

Antibióticos

En la línea de investigación de la función 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 recientes estudios en los que se ha utilizado un antibiótico macrólido, como la azitromicina, en enfermos coronarios agudos y crónicos, el tratamiento no redujo significativamente el desarrollo de eventos recurrentes, aunque los resultados son dispares y algunos ensayos muestran una tendencia a favor de la reducción de los eventos isquémicos subsecuentes. Está en marcha un ensayo clínico en el que pacientes con enfermedad coronaria estable son tratados con azitromicina durante 4 años¹³. 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 ha conseguido reducir de manera sustancial el número de eventos cardiovasculares. Esto tiene una coincidencia interesante con los hallazgos recientes de nuestro laboratorio, donde la infección local por *H. pylori* en placas ateroscleróticas parece estar relacionada con estabilización sintomática.

Por tanto, es aún discutible la necesidad de tratar las infecciones con el objetivo de reducir la enfermedad vascular. Hasta que estudios bien diseñados y con seguimientos a largo plazo prueben un beneficio clínico significativo, no se puede recomendar el tratamiento 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 por influenza aumentan las hospitalizaciones por causas vasculares. Por tanto, las infecciones agudas, incluidas las del tracto respiratorio superior, podrían aumentar el riesgo de eventos agudos cerebrovasculares²³. La vacunación antigripal se asocia con la reducción del riesgo de hospitalizaciones por neumonía, infarto agudo de miocardio, ACV y muertes de causa cardiovascular. Varios estudios sustentan estos hallazgos. En un estudio de casos y controles realizado en 109 pacientes con enferme-

dad coronaria, la vacunación antigripal se asoció con una reducción del riesgo de infarto de miocardio del 67% en la siguiente temporada de influenza²⁴. En otro estudio de casos y controles en 90 pacientes ≥ 60 años se comunicó una reducción del 50% en pacientes con riesgo de ACV en sujetos vacunados durante el año de estudio y un 48% de reducción del riesgo en los sujetos vacunados durante los últimos 5 años²⁵. En un estudio aleatorizado, realizado en Argentina en 200 pacientes con infarto agudo de miocardio y en 101 pacientes sometidos a angioplastia, se demostró la asociación de la vacunación con un riesgo menor de muerte por causas cardiovasculares²⁶. Recientemente, Nichol et al²³ demostraron, en un estudio observacional en pacientes mayores de 65 años durante 2 temporadas de influenza, la asociación entre la vacunación antigripal y una reducción del 19% en el riesgo de hospitalización por infarto cardíaco, una disminución del 16-23% para la enfermedad cerebrovascular, y una reducción general de mortalidad del 48-50%. La vacunación podría ejercer una «modulación» de la respuesta inmunológica con efecto «antiaterogénico». La vacunación reduce el riesgo de hospitalización por causas cerebrovasculares de forma similar en sujetos sanos y en personas mayores con un alto riesgo vascular²⁷.

Los anticuerpos anti-LDL oxidado comparten en forma completa la identidad genética y estructural con anticuerpos que protegen contra patógenos infecciosos comunes, incluido el neumococo. Varios estudios muestran una semejanza molecular (*molecular mimicry*) entre los epítopes del LDL oxidado y *Streptococcus pneumoniae*, lo que indica que estas respuestas inmunitarias podrían tener efectos beneficiosos. Por tanto, la inmunización antineumocócica podría disminuir la extensión de la lesión aterosclerótica²⁸.

CONCLUSIONES

La aterosclerosis no es simplemente una colección de lípidos en la pared. La evidencia actual sugiere una función central de la inflamación en todas las fases del proceso ateromatoso: inicio, progresión y complicaciones clínicas. Diversos estudios muestran una correlación de los 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 mediante 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 se puedan aplicar 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 los 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 del riesgo y el seguimiento del tratamiento. El intento de modificar los componentes deletéreos de la inflamación dejando los aspectos protectores intactos podría crear nuevas estrategias para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Epstein F. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
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 3rd, 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;148:937-47.
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;26:719-34.
8. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Kopp 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, Lapakulchai Y, Ameriso SF, Fisher MJ. Low-dose endotoxin reduces human cerebrovascular reactivity and produces procoagulant state. *Stroke.* 2001;32:360.
10. Ameriso SF, Zedda C, Boczkowski J, Leiguarda RC, Serlever GE. Heme oxygenase-1 is present in *H. pylori* positive atherosclerotic plaques. *Stroke.* 2002;33:376.
11. Ameriso SF, Fridman EA, Leiguarda RC, Sevlever GE. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke.* 2001;32:385-91.
12. 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.
13. Higgins JP. *Chlamydia pneumoniae* and coronary artery disease: the antibiotic trials. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:321-32.

14. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. 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. Syrjanen 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 VL, Quismorio FP Jr, Fisher M. Immunohematologic characteristics of infection-associated cerebral infarction. *Stroke*. 1991;22:1004-9.
18. Grau AJ, Bugge F, Heindl S, Steichen-Wiehn C, Banerjee 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, Fisher 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. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2003;107:762-8.
23. Nichol KL, 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.
24. 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.
25. 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.
26. Gurfinkel EP, De la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation*. 2002;105:2143-7.
27. 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.
28. Binder CJ, Horkko S, Dewan A, Chang MK, Kieu EP, Goodyear CS, et al. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nat Med*. 2003;9:736-43.