

***Chlamydophila pneumoniae* Y SU ASOCIACIÓN CON PADECIMIENTOS  
CARDIOVASCULARES EN ADULTOS DE LA CIUDAD DE CUAUTLA MORELOS**

**PRESENTA**

**Dra. Maricela Flores Peralta**

Alumno de la Maestría en Ciencias con Área de Concentración en Epidemiología  
Clínica

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dra. Guadalupe García Elorriaga, QBP, D en C**

Unidad de investigación en Inmunología e Infectología  
Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” Instituto Mexicano  
del Seguro Social

**ASESORES DE TESIS**

**Dra. Ana Burguete García**

Instituto Nacional de Salud Pública  
Centro de Investigaciones en Salud Poblacional

**Dr. Adrian Estrada Nájera, Cardiólogo**

Instituto Mexicano Seguro Social  
Departamento de Cardiología

## RESUMEN

La infección persistente por *Chlamydomphila pneumoniae* (***C. pneumoniae***) ha sido asociada con enfermedades cardiovasculares (**ECV**).

**Objetivo:** Evaluar la asociación de *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) con enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes adultos de la ciudad de Cuautla Morelos.

**Material y Métodos.** Se realizó un estudio transversal, para evaluar la asociación de infección por ***C. pneumoniae*** y **ECV**. La población de estudio incluyó 524 pacientes, de los cuales 397 pacientes tenían diagnóstico de ECV y 127 pacientes sin ECV, del Hospital General de Zona del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Cuautla Morelos. El diagnóstico de los pacientes con ECV fue establecido por el servicio de Cardiología. Los pacientes fueron divididos en 5 grupos: I) Sin enfermedad cardiovascular (127 pacientes), II) arritmia cardíaca (83 pacientes) III) cardiopatía isquémica (156 pacientes) IV) cardiopatía hipertensiva (98 pacientes) V) cardiopatía valvular (60 pacientes). La exposición a *C. pneumoniae* fue medida con la determinación de anticuerpos (IgG, IgM, IgA) utilizando la técnica de Microinmunofluorescencia (MIF). Se estableció la presencia de infección aguda, infección pasada persistente y reinfección de acuerdo a los criterios del centro de enfermedades infecciosas (CDC). La información clínica de los pacientes fue obtenida mediante cuestionarios y todos contaban con electrocardiograma y muestra sanguínea. El

análisis estadístico incluyó determinación de prevalencias y análisis de regresión logística múltiple.

## **Resultados.**

La prevalencia de *infección aguda* en la población de estudio fue de 15%. La prevalencia de *infección aguda* fue mayor en pacientes de los grupos de ECV comparada con los grupos sin ECV  $p=0.002$ , estadísticamente significativa. La prevalencia de *infección pasada o persistente* por *C. pneumoniae*, en la población estuvo presente de 78.6% siendo mayor en pacientes sin ECV comparada los grupos de pacientes con ECV, estadísticamente significativa  $p=0.017$ . La prevalencia de *reinfección* entre el grupo sin ECV y los grupos con ECV no mostró diferencia.

La prevalencia de *infección aguda + infección pasada persistente* fue mayor en el grupo de arritmia cardiaca (15.8%) y el de cardiopatía isquémica (18.4%) comparada con los otros grupos de ECV siendo, estadísticamente significativa  $p<0.0001$ . Se encontró un incremento significativo en la asociación de la *infección aguda* con ECV en la población; OR 13.3 IC 95%(3.8-66.1)  $p<0.0001$ . Se observó una disminución del 53%, la posibilidad de tener ECV cuando la *infección pasada persistente* está presente  $p=0.007$ . La presencia de *infección aguda* incremento 18 veces, la posibilidad de tener arritmia cardiaca y cardiopatía isquémica e incremento 12 veces la posibilidad de tener cardiopatía hipertensiva y enfermedad valvular. La presencia de *infección pasada persistente* reduce en un 58% y 68% la posibilidad de tener arritmia cardiaca y cardiopatía valvular  $p=0.007$ .

**Conclusiones:** La prevalencia de infección *pasada persistente* por *C. pneumoniae* de nuestra población (78.6%) fue similar con otras poblaciones a nivel mundial (70-80%). Se encontró diferencias significativa en la prevalencia de *infección pasada persistente e infección aguda* por *C. pneumoniae* entre pacientes sin ECV y con ECV en nuestro estudio. Además, la prevalencia de *infección aguda + infección pasada persistente*, fue más alta en pacientes con cardiopatía isquémica, lo que sugiere que esta combinación pueda estar asociada a los mecanismos de aterosclerosis que desencadenan eventos coronarios. Se detectó un incremento significativo de la asociación de *infección aguda* en los grupos de pacientes con ECV en este estudio.

Palabras clave: *Chlamydomphila pneumoniae*, (*C pneumoniae*), Enfermedades Cardiovasculares( ECV)

## INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares *ECV* son un conjunto de padecimientos que afectan a miles de personas a nivel mundial, se clasifican en: cardiopatía hipertensiva, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca; cardiopatía reumática, cardiopatía congénita, y miocardiopatías <sup>1</sup>

Las *ECV* tienen una distribución mundial, principalmente en países de ingresos medios y bajos; afectan a hombres y mujeres casi en la misma proporción, ocasionando más del 80% de las defunciones en estos países. Se calcula que para el 2030, alrededor de 23,6 millones de personas morirán por alguna *ECV*. Se ha previsto que las *ECV* seguirán siendo la principal causa de muerte a nivel mundial<sup>1</sup> En México para el año 2011, las *ECV* se estuvieron dentro de las 10 principales causas de muerte. La cardiopatía isquémica ocasiono 80,788 defunciones, ocupando el segundo lugar de mortalidad, a nivel nacional. El tercer lugar lo ocupó la enfermedad cerebrovascular con 71,072 muertes; finalmente la cardiopatía hipertensiva ocupó el séptimo lugar ocasionando 18,942 muertes<sup>2</sup>

Las *ECV* son de etiología multifactorial. Por lo que se han investigado factores de riesgo que favorecen su desarrollo tales factores incluyen: edad, historia familiar, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM) hipertensión arterial (HAS) Otros factores de riesgo que actualmente están estudiando son,

lipoproteína a, homocisteína, proteína C reactiva, proteína amiloide A, y la presencia de infección por *C.pneumoniae*<sup>3</sup>

La aterosclerosis es considerada un proceso de acumulación de colesterol dentro de la pared del vaso arterial, favoreciendo un proceso inflamatorio por la acumulación de lípidos en la capa íntima de las arterias, culminando en la formación de placas de ateroma, estas placas pueden ocasionar obstrucción al flujo sanguíneo o pueden fisurarse dando lugar a evento trombótico o embólico (figura 1)<sup>4</sup>.

Existe interés en la asociación entre *C. pneumoniae* y el desarrollo y progresión de aterosclerosis. Existe información epidemiológica de la prevalencia en la población mundial de la infección por *C. pneumoniae*, derivada de estudios serológicos. Estos estudios indican que la *C. pneumoniae* es una causa común de infección alrededor del mundo, con una seroprevalencia por arriba del 50% entre adultos de Estados Unidos y otros países<sup>5,6</sup>

Se ha documentado una asociación entre presencia de títulos altos de anticuerpos contra *C. pneumoniae* y cardiopatía coronaria considerándose que la infección favorece la inestabilidad de la placa de ateroma. En estudios sero-epidemiológicos han demostrado la asociación de *C. pneumoniae* con infarto al miocardio, y se ha detectado la presencia de *C. pneumoniae* en lesiones ateroscleróticas de arterias carótidas, aneurismas aórticos abdominales, válvulas aórticas esclerosadas y en arterias coronarias, mediante detección directa del

organismo, con técnicas de inmuno-histoquímica, reacción en cadena de polimerasa, microscopia electrónica y cultivo de tejido<sup>7,8</sup>

La *C. pneumoniae* ocasiona infección intracelular, la cual puede ser aguda y es resuelta por los mecanismos de defensa, algunas personas desarrollan persistencia de la infección, favorecida por un ciclo de vida único y complicado de la *C. pneumoniae*. Una forma aberrante de *C. pneumoniae*, puede ser inducida por el interferón gamma, antibióticos y humo de tabaco, también algunos factores inmunogenéticos del hospedero favorecen la persistencia de la infección. Otros factores que pueden favorecer directa o indirectamente la infección de *C. pneumoniae* son los cambios en el metabolismo de los lípidos, alta concentración de triglicéridos y una concentración baja de lipoproteína de alta densidad (HDL), obesidad, sobrepeso e hipertensión arterial. Es también posible que los factores hereditarios tengan un efecto en la susceptibilidad a las infecciones crónicas.

Tres puntos apoyan la asociación entre *C. pneumoniae* y aterosclerosis :

a) Estudios sero-epidemiológicos: El desarrollo y progresión de la aterotrombosis ha sido asociado con los factores de riesgo cardiovascular. Halfon et al, reporta que los títulos de IgA e IgG contra *C. pneumoniae* fueron significativamente altos en pacientes con aterotrombosis, es de notar que ni los niveles de IgA e IgG fueron un factor predictor para los eventos nuevos de isquemia arterial en pacientes con aterotrombosis<sup>9</sup>. Se ha documentado una asociación entre cardiopatía coronaria y presencia de títulos altos de anticuerpos a *C. pneumoniae*, siendo involucrado en la inestabilidad de la placa. Danesh y cols en agosto de

1997 publicaron una revisión sistemática donde concluyen que existe una fuerte asociación entre *C. pneumoniae* y enfermedad cardiovascular obteniendo OR`s mayores a 2<sup>10</sup>. Sin embargo Bloemenkamp y cols publicaron un meta-análisis en 2003 refiriendo que no existe evidencia sustentable para desechar o no la hipótesis de dicha asociación. Tales conclusiones han estimulado el interés en el papel de *C. pneumoniae* en la patogénesis de la cardiopatía coronaria<sup>11</sup>.

Así mismo se documentó el incremento en el riesgo de infarto agudo del miocardio. García Elorriaga y cols realizaron un estudio para determinar si los anticuerpos contra *C. pneumoniae* se asociaban a mortalidad, en donde su hallazgo principal fue encontrar un 70% de pacientes con anticuerpos contra *C. pneumoniae* e Infarto agudo del miocardio, (IAM) sin asociarse significativamente a la muerte. En México encontraron una fuerte asociación en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) y títulos de IgG para *C. pneumoniae*, en donde el 97% de pacientes con ECV presentaban anticuerpos contra esta bacteria en contraste con el 37% de los individuos sanos<sup>12</sup>. Sessa y cols en un estudio realizado en Italia en pacientes con IAM, ECV y sanos, los resultados sugieren que la infección crónica por *C. pneumoniae* puede asociarse al desarrollo de enfermedad coronaria aterosclerótica<sup>13</sup>.

b) Descubrimiento directo de ADN o antígeno bacteriano o ambos en lesiones ateroscleróticas: Esta asociación con infarto agudo al miocardio descrito en estudios sero-epidemiológicos donde se ha observado la presencia de *C. pneumoniae* en lesiones ateroscleróticas de arterias carótidas, aneurismas aórticos abdominales, válvulas aórticas y arterias coronarias, por detección directa

del organismo, por inmuno-histoquímica, reacción en cadena de polimerasa, microscopia electrónica y cultivo de tejido<sup>14,15</sup>.

c) Aislamiento del organismo del tejido ateromatoso: En un estudio de revisión se encontró a *C. pneumoniae* en aorta, carótida, arteria pulmonar, femoral, ilíacas y coronarias. En un primer estudio realizado en Reino Unido, la aorta, arteria femoral e ilíacas fueron positivas a *C. pneumoniae*<sup>16</sup>. En un segundo estudio sobre muestras de autopsia, 71% de arterias ateromatosas fueron positivas a *C. pneumoniae* comparado con solamente 9% de arterias no ateromatosas, la relación entre la edad y la positividad a la bacteria fue en arterias de pacientes con 15-20 años<sup>17</sup>. García y cols realizaron un estudio en Sudamérica analizando válvulas cardíacas, encontrando títulos de *C. pneumoniae* positivos principalmente en aquellas válvulas que presentaban anomalías, (calcificaciones, capa lipídica y fibrosis)<sup>18</sup>

Basados en los hallazgos anteriores se realizaron ensayos clínicos sobre tratamientos anti-clamidiales reportando que no reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial coronaria<sup>19</sup> Vainas et al, realizaron un ensayo clínico con el objetivo de evaluar el efecto de un tratamiento corto con azitromicina en la incidencia de eventos cardiovasculares y función vascular periférica en pacientes con enfermedad arterial periférica estable. Concluyendo que 3 días con azitromicina no redujo la prevalencia de complicaciones cardiovasculares<sup>20</sup> (Ver anexo 2). Otros estudios como el de Krayenbuehl y cols, realizado en pacientes con enfermedad arterial oclusiva periférica, (PAOD) donde se administró roxitromicina (macrólido), 400 mg al día

durante 4 semanas, encontrando diferencias significativas en cuanto a la distancia recorrida, y disminución en intervenciones de revascularización, concluyendo que este estudio provee evidencia que vincula a *C. pneumoniae* en la progresión de PAOD, y el tratamiento antibiótico en este caso es efectivo para inhibir dicho proceso<sup>21</sup>. Muhlestein, et al. en el estudio ACADEMIC, donde el objetivo fue evaluar el efecto de azitromicina como tratamiento antibiótico contra *C. pneumoniae* en pacientes con enfermedad coronaria, recibieron 500 mgs por día durante 3 días y posteriormente 500 mgs durante 3 meses, no encontraron diferencia significativa, concluyendo que la terapia con este medicamento no se asocia a la reducción de eventos isquémicos<sup>22</sup>. Otro estudio realizado por Jackson L, et al, utilizando un diseño de casos y controles pareado, buscando exposición a antibióticos en el pasado (tetraciclina, eritromicina y doxiciclina), con la disminución en el riesgo de Infarto, no encontrando significancia concluyendo que sus resultados sugieren una asociación pequeña o nula entre el uso en el pasado de antibióticos y el riesgo de infarto<sup>23</sup>. Los diferentes estudios realizados con tratamiento antibiótico y enfermedad cardiovascular muestran resultados, encontrando inconsistencia en ellos.

En México se han realizado pocos estudios, para determinar la presencia de un factor infeccioso (*C.pneumoniae*) participante en la patogenia de la cardiopatía isquémica. En el Instituto Mexicano del Seguro social (IMSS) se realizó un estudio en pacientes con cardiopatía isquémica (infarto agudo al miocardio) encontrando un prevalencia de anticuerpos por *C. pneumoniae* del 70%. Los resultados son parecidos a los encontrados en la literatura mundial.

En el IMSS a nivel nacional, las *ECV* son el principal motivo de consulta. En la delegación IMSS Morelos las *ECV* también son el principal motivo de consulta.

Por lo que el presente trabajo tiene como objetivo determinar si existe asociación entre infección por *C.pneumoniae* y *ECV* en los pacientes adultos de la ciudad de Cuautla Morelos.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Población de estudio**

En un periodo de tiempo comprendido de 2004-2006, se reclutaron un total de 820 pacientes. De los cuales 670 pacientes tenían *ECV* y 150 sujetos sin enfermedad cardiovascular, todos adultos y derechohabientes del IMSS y habitantes de la Ciudad de Cuautla Morelos. Los pacientes fueron captados en el servicio de Cardiología y de la consulta externa de Medicina Familiar del Hospital General de Zona IMSS en Cuautla Morelos. Para fines del estudio, se tomó información de la totalidad de los pacientes cardiopatas del hospital, mientras que la captación de los pacientes sin *ECV* se realizó al mismo tiempo en la consulta externa de medicina familiar de la misma fuente hospitalaria. Posteriormente se realizó una sub-muestra de pacientes mediante una selección aleatoria simple, seleccionando 397 pacientes con *ECV* de los 670. De los 150 pacientes sin *ECV* se eligieron 127 sujetos. A todos los pacientes se les aplicó un cuestionario clínico y demográfico; además se les tomó una muestra sanguínea y un electrocardiograma. Se cuidaron los aspectos éticos de la investigación. Todos los sujetos de estudio dieron su autorización para participar en el estudio mediante la firma de carta de consentimiento informado y el estudio fue avalado por los comités de investigación de IMSS y el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP).

### **Criterios de Inclusión.**

Pacientes con edad de 18 o más años, derechohabiente del IMSS del Hospital General de Zona en Cuautla Morelos, tener diagnóstico de *ECV*. Contar con material hemático suficiente para poder realizar la serología para detectar anticuerpos contra *C. pneumoniae* y tener cuestionario contestado. Co-morbilidad aceptada: diabetes, hipertensión, dislipidemia, enfermedades reumáticas. Para la población sin *ECV* se tomaron los mismos criterios excepto tener diagnóstico previo de *ECV*.

### **Criterios de exclusión.**

Pacientes cuyo motivo de consulta fuera solo valoración pre-quirúrgica, aquellos pacientes que al salir de su consulta de cardiología no obtuvieran un diagnóstico de cardiopatía, pacientes con padecimientos neoplásicos avanzados, padecimientos psiquiátricos, enfermedades metabólicas terminales. Pacientes con muestra sanguínea insuficiente para la determinación serológica, aquellos que no cuenten con consentimiento informado.

### **Criterios de eliminación:**

Aquellos que presenten más del 20% de preguntas sin contestar del instrumento, aquellos sin concordancia en el diagnóstico.

## **Recolección de la Información**

A todos los participantes se les aplicó un cuestionario donde se incluían, información demográfica y clínica así como información de sus antecedentes familiares, personales no patológicos y personales patológicos más relevantes; también incluyó información de resultados de laboratorio. El cuestionario fue obtenido en el momento de su reclutamiento. A todos los pacientes se les realizó un electrocardiograma estándar de superficie de 12 derivaciones. La formación de los grupos con ECV como son: arritmia cardíaca, cardiopatía hipertensiva, cardiopatía isquémica y cardiopatía valvular del estudio se basó en el diagnóstico plasmado en el expediente clínico y realizado por Cardiólogos del IMSS de acuerdo a las guías Mexicanas de diagnóstico emitidas por la Secretaría de Salud. A todos los participantes se les realizó la extracción de una muestra de sangre, la cual fue enviada a la Unidad de Investigación en Inmunología e Infectología del Centro Médico Nacional (CMN) "La Raza" para realizar de manera cegada la determinación de anticuerpos contra *C. pneumoniae* mediante la técnica de microinmunofluorescencia (MIF).

### **Definición de la exposición.**

Los cuerpos elementales de *C. pneumoniae*, se usan como antígeno en la prueba de MIF y se detectan IgG , gM e IgA . Antígenos de *C. trachomatis* y *C. psittaci* (cuerpos elementales) se incluyen en la prueba. Por otro lado, las reacciones cruzadas entre las diferentes especies de clamidias, la actividad inmunológica del LPS en los antígenos de *C. pneumoniae* y *C. trachomatis* parece ser baja. El antígeno LPS de *C. psittaci* no ha sido sujeto a ningún tratamiento, este antígeno sirve como un control para los sueros positivos al LPS y *C. psittaci*. En la literatura, la IgA ha sido considerada como un marcador de infecciones crónicas por *Chlamydia* (*C. trachomatis*)<sup>24, 25</sup>

### **Principio de la Prueba.**

Esta prueba se basa en la detección indirecta de anticuerpos IgG, IgM e IgA contra *C. pneumoniae* usando isotiocianato de fluoresceína (FITC) como el compuesto marcador. El suero del paciente con anticuerpos para *C. pneumoniae* se combinarán con los antígenos de *C. pneumoniae* fijados en la superficie de vidrio de una laminilla microscópica. La laminilla se lava y la fluoresceína conjugada con anticuerpos anti-humano se añade, se revela y se lee por fluorescencia. En la laminilla con los controles revelados la fluorescencia verde se detecta microscópicamente y se reporta. <sup>26</sup>**(Ver figuras 2 y 3)**. Los sueros fueron diluidos desde 1:16 a 1:512 para la determinación de anticuerpos de tipo IgG, de 1:16 para anticuerpos Ig M y de 1:32, 1:64 para Ig A.

En infección aguda, el paciente debe tener una elevación de 4 veces los títulos de inmunoglobulina (Ig)G, títulos de IgM  $\geq 16$  o un solo título de IgG  $\geq 512$ . Para una infección pasada se definió como títulos de IgG  $\geq 1:16$  pero  $\leq 512$  y para una infección recurrente se definió como títulos de IgA  $\geq 16$ . **(Tabla A)**. De acuerdo a los criterios establecidos por el Centro de Control para Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) <sup>27</sup>.

En la infección inicial la respuesta de IgM aparece aproximadamente en tres semanas después de iniciar la enfermedad y la respuesta de IgG aparece de 6-8 semanas.

#### **Análisis estadístico:**

Se realizó en una primera fase de los resultados, un análisis descriptivo de las características de la población participante.

**Análisis bivariado:** para determinar las diferencias entre los diferentes grupos se utilizó estadística no paramétrica y paramétrica, presentando los resultados en porcentajes, medias y desviaciones estándar. Para determinar diferencias de las características clínicas entre grupo se utilizó prueba de Chi <sup>2</sup> y t Student corregida por comparaciones múltiples.

#### **Análisis de Regresión Múltiple**

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para determinar la asociación de infección por *C pneumoniae* y enfermedades cardiovasculares. El Modelo fue ajustado, por las covariables mas importantes.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 524 sujetos de los cuales 397 (75.7%) tuvo diagnóstico *ECV*, y 127 (24.3%) sujetos sin *ECV*. Los sujetos con *ECV*, se clasificaron en 4 grupos: arritmia cardiaca incluyo 83 (16%), cardiopatía hipertensiva 98 (19%) pacientes; cardiopatía isquémica 156 (30%) pacientes y cardiopatía valvular incluyó 60( 11%) pacientes (**Tabla 1**).

Se incluyeron 244(47.7%) hombres y 280(52.3%) mujeres en la población total. El grupo sin *ECV* incluyó 69 (54%) hombres y 58(11%) de mujeres. El grupo de arritmia cardiaca, incluyo 33(39.8%) hombres y 50(45.7%) mujeres. El grupo de cardiopatía hipertensiva estuvo conformado por 41(41.8%) hombres y 57(58.16%) mujeres. El cardiopatía isquémica incluyo 75(48.1%) hombres y 81 mujeres (51.9%), y el grupo de cardiopatía valvular incluyo 26 (43.3%) hombres y 34 (56.7%) mujeres. No se observo diferencia de la distribución por género entre los grupos con *ECV* y sin *ECV*.  $p= 0.207$  (**Tabla 1**).

La edad promedio de la población fue de 61.2 años (DS 15.3) se encontró diferencia estadística entre la distribución de edad entre pacientes del grupo sin *ECV* 57.3 años (DS15.5), y el grupo de cardiopatía hipertensiva 63.8 años (DS13.7)  $p=0.014$ . También existió diferencia en la edad de pacientes del grupo sin *ECV* 57.34 años (SD 15.5) y los pacientes con cardiopatía isquémica 64.1 años (SD 13.1),  $p=0.01$

Con respecto a la presencia de diabetes mellitus (DM) se obtuvo un total 110(20%) diabéticos en población de estudio. El grupo de sujetos sin *ECV* no 2

pacientes tuvieron el antecedente (1.6%). El grupo de pacientes con diagnóstico de arritmia cardíaca tuvo 19(22.9%) pacientes con DM. En los pacientes con cardiopatía hipertensiva 27(27.6 %) tenían DM. El grupo con cardiopatía isquémica tuvo 51(32.73% (35.3%) diabéticos. El grupo de cardiopatía valvular incluyó 11(18.33%) diabéticos. Se encontró diferencia del antecedente de DM entre los grupos con *ECV* con valor  $p < 0.001$  estadísticamente significativo (**Tabla 1**).

Con respecto a la distribución de hipertensión sistémica (HAS) en la población total de estudio se encontraron 304 (58%) sujetos con hipertensión. La distribución por grupo de HAS fue la siguiente: los pacientes sin *ECV* ningún paciente tuvo HAS. El grupo con arritmia cardíaca 59(71.8%) pacientes con HAS. El grupo de pacientes con cardiopatía hipertensiva solo 82(83.7%) pacientes se manifestó ser hipertenso y el resto negó ser hipertenso en el momento de realización del cuestionario (probable sesgo de memoria, tal vez ya estaban recibiendo tratamiento y se consideraban controlados) .En el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica con 120 (76.9%%) fueron hipertensos y el grupo de enfermedad valvular 43 (71.7%) pacientes tuvieron hipertensión. No se observó diferencia estadística del antecedente de HAS entre los grupos de *ECV*, el grupo de pacientes sin *ECV* fue excluido del análisis por no tener ningún sujeto con HAS  $p=0.17$  (**Tabla 1**).

En lo que se refiere al antecedente de fiebre reumática en la población de estudio, se encontró que solo 33 pacientes (6%) tuvieron el antecedente .En los pacientes sin *ECV*, ninguno tuvo este antecedente. En el grupo de pacientes

con arritmia cardíaca 2(2.4%) paciente tuvo el antecedente. En el grupo de cardiopatía hipertensiva 6(6.1%) pacientes. Los pacientes con cardiopatía isquémica, 7(4.5%) tuvieron antecedente y grupo de cardiopatía valvular 18 (30%) pacientes tuvieron el antecedente. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes sin *ECV* y los pacientes con *ECV*  $p < 0.0001$  este hallazgo es importante ya que la fiebre reumática ocasiona como secuela enfermedad valvular y el mayor número de pacientes con este antecedente estaba incluido en el grupo de cardiopatía valvular (**Tabla 1**).

El sobrepeso- obesidad, se presentó en 412 (80.5%) de los pacientes de la población. En cuanto a la distribución por grupo tenemos lo siguientes, el grupo de pacientes sin *ECV* tuvo 90(73%) de pacientes con sobrepeso - obesidad, los pacientes con arritmia cardíaca fueron 69(84.2%) .El grupo de pacientes con cardiopatía hipertensiva tuvo 83(86.5%) con este antecedente. El grupo de pacientes con cardiopatía isquémica 126 (82.4%) y los pacientes con cardiopatía valvular 44(74%) las diferencias en la distribución de este antecedente no fueron estadísticamente significativo  $p = 0.091$ , los grupos con menor porcentaje de pacientes con sobrepeso-obesidad fueron el grupo sin *ECV* y el grupo de cardiopatía valvular (**Tabla 1**).

### **Resultados de prevalencia**

De acuerdo a los criterios establecidos por el Centro de Control para Enfermedades CDC las infecciones por *C pneumoniae* se clasifican en: *infección aguda, infección pasada persistente y reinfección*<sup>27</sup> . Para *infección aguda*, el

paciente debe tener una elevación de 4 veces los títulos de inmunoglobulina Ig G, títulos de IgM $\geq$ 16 o un solo título de IgG  $\geq$ 512. Para una *infección pasada persistente* se definió como títulos de IgG  $\geq$ 1:16 pero  $\leq$  512 y una *reinfección* se definió como títulos de IgA  $\geq$ 16.

Con respecto a la prevalencia de *infección aguda* por *C.pneumoniae* en la población de estudio estuvo presente en 15%(83 pacientes). La prevalencia de *infección aguda* por grupos fue la siguiente. En el grupo sin ECV 1.57%(2 pacientes). La prevalencia en el grupo de arritmia cardiaca fue 22.89% (19 pacientes). Para el grupo de cardiopatía hipertensiva la prevalencia fue 16.33% (16 pacientes). En el grupo de cardiopatía isquémica se incremento la prevalencia de *infección aguda* fue de 23.1% ( 36 pacientes) En el grupo de cardiopatía valvular la prevalencia fue de 16.67% (10 pacientes) . Se estableció diferencia significativa de la prevalencia de *infección aguda* entre grupos con  $p= 0.002$ , los pacientes sin ECV, tuvieron menor prevalencia de *infección aguda* comparado con cualquiera de los otros grupos de enfermedad cardiaca. El grupo de cardiopatía isquémica mostró la mayor prevalencia de pacientes con infección aguda **(Tabla 2)**.

La prevalencia de *infección pasada o persistente* por *C. pneumoniae*, en la población de estudio estuvo presente en 78.6%( 412 pacientes). Cuando se analizó por grupo encontramos lo siguiente. En el grupo de pacientes sin ECV la prevalencia fue de 87% (111 de los pacientes). En el grupo de pacientes con arritmia cardiaca, la prevalencia fue de 72.3%( 60 pacientes).Para los pacientes del grupo de cardiopatía hipertensiva la prevalencia fue de 76.5% (75 pacientes).

En el grupo de cardiopatía isquémica la prevalencia fue 80.10% (125 pacientes) y para el grupo de enfermedad valvular la prevalencia fue 68.5% (41 pacientes). Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las prevalencias  $p=0.017$ , el grupo con mayor prevalencia de *infección pasada o persistente* fue el grupo sin *ECV* y el segundo lugar los pacientes con cardiopatía isquémica **(Tabla 2)**.

Con respecto a la prevalencia de *reinfección* la población de estudio fue de 49.5%(249 pacientes). Las prevalencias de *reinfección* por grupo fueron las siguientes. Pacientes sin *ECV* tuvieron una prevalencia de 52%( 66 pacientes). En el grupo de cardiopatía hipertensiva la prevalencia fue de 49.5% (41 pacientes). En el grupo de cardiopatía isquémica la prevalencia fue de 54% (84 pacientes). El grupo de cardiopatía valvular la *reinfección* tuvo una prevalencia de 38.5%(23 pacientes). El grupo con mayor prevalencia de *reinfección* fue el de cardiopatía isquémica seguido del grupo sin *ECV* sin embargo las diferencias de la prevalencia de *reinfección* entre grupos no fue estadísticamente significativa  $p=0.28$  **(Tabla 2)**.

De acuerdo a los resultados anteriores, el grupo de cardiopatía isquémica mostró mayor prevalencia de infección aguda (23.1%) y pasada persistente (80.10%) en relación a los otros grupos de *ECV*.

Es decir la prevalencia de *infección aguda e infección pasada persistente* mostró diferencias significativas entre los grupos de pacientes con *ECV*, asociándose más a cardiopatía isquémica.

Se analizó el efecto combinado de tener *infección aguda+ infección pasada persistente, infección aguda + reinfección, y reinfección +infección pasada persistente* por *C. pneumoniae* con las ECV.

La prevalencia de *infección aguda + infección pasada persistente* por *C. pneumoniae* en la población de estudio fue de 11.8%(59 pacientes) cuando se analizó la diferencia de prevalencia por grupo los resultados fueron los siguientes: en los pacientes sin ECV la prevalencia fue 1.52% (2 pacientes). En los pacientes con arritmia cardiaca, la prevalencia de 15.8% (12 pacientes), el grupo de cardiopatía hipertensiva, 12.8 % (12 pacientes). El grupo de cardiopatía isquémica 18.4% (27 pacientes). El grupo de cardiopatía valvular tuvo una prevalencia de 10%( 6 pacientes) el análisis estadístico mostro diferencias entre las prevalencias con  $p < 0.0001$  significativa .La comparación realizada fue no tener ninguna de las dos infecciones vs tener la combinación. El grupo sin ECV y el grupo de arritmia cardiaca; y entre el grupo de sin ECV y el grupo de cardiopatía isquémica mostraron diferencia significativas **(Tabla 3)**.

En lo que se refiere a la combinación de *infección aguda + reinfección por C. pneumoniae* la prevalencia fue de 8.6% (45 pacientes). Los pacientes sin ECV no presentaron ningún caso. El grupo de arritmia cardiaca tuvo una prevalencia de 15.7% (13 pacientes), el grupo de cardiopatía hipertensiva tuvo una prevalencia 6.12% (6 pacientes) el grupo de cardiopatía isquémica tuvo una prevalencia de 14.1%(22 pacientes) y el grupo de cardiopatía valvular tuvo una prevalencia de 6.6% (4 pacientes). La comparación se realizó entre grupos de cardiopatía excluyendo al grupo sin ECV por que no presento ningún caso no

mostró significancia estadística, es decir, la *combinación infección aguda + reinfección* no mostró especial asociación con *ECV* (**Tabla 3**).

Finalmente la prevalencia de *infección pasada-persistente + reinfección* por *C. pneumoniae* en la población de estudio fue de 43.9% (230 pacientes). Entre los grupos la prevalencia fue la siguiente. Grupo sin *ECV* 50.4%(64 pacientes) arritmia cardiaca 38.5% (32 pacientes). Cardiopatía hipertensiva 41.8% (41 pacientes), cardiopatía isquémica 46.2%( 72 pacientes), cardiopatía valvular 35% (21 pacientes). No existió diferencia estadísticamente significativa.  $p= 0.14$  (**Tabla 3**).

Los resultados mostraron mayor prevalencia de la combinación *infección aguda + infección pasada persistente* con los grupos de arritmia cardiaca y cardiopatía isquémica. *La infección aguda + reinfección y la infección pasada persistente + reinfección* no mostraron mayor prevalencia a *ECV*.

Cuando se realizó el análisis de regresión logística múltiple ajustada por edad, género y sobrepeso obesidad, para determinar la asociación de infección por *C. pneumoniae* y *ECV* se encontró lo siguiente: la posibilidad de tener *ECV* se incrementa 13 veces cuando se tiene *infección aguda*  $p < 0.0001$ . Con respecto a la *infección pasada persistente* se observó una disminución del 53% de tener *ECV*  $p = 0.007$ . este resultados puede ser secundario a efecto de muestra o alguna característica en la población que explique este resultado, cuando se analizo grupo por grupo los pacientes sin *ECV* tuvieron la mayor prevalencia de

este tipo de infección. Y no se observó asociación entre *reinfección* por *C.pneumoniae* y ECV  $p= 0.511$  (**Tabla 4**).

En lo que respecta a la asociación de tener alguna de las ECV (arritmia cardiaca, cardiopatía hipertensiva, cardiopatía isquémica, cardiopatía valvular) cuando la *infección aguda* por *C pneumoniae* está presente, el análisis de regresión logística múltiple ajustado mostró lo siguiente: *La presencia de infección aguda* por *C. pneumoniae* aumentó la posibilidad en 18 veces de tener arritmia cardiaca o cardiopatía isquémica ( $p < 0.0001$ ), e incrementó 12 veces la posibilidad de tener cardiopatía hipertensiva o cardiopatía valvular ( $p < 0.001$ ) (**Tabla 5**).

En lo que se refiere a la presencia de *infección pasada persistente*, el análisis de regresión logística ajustado por edad, genero, sobrepeso-obesidad, reduce en un 58% la posibilidad de tener arritmia cardiaca, ( $p=0.007$ ) y reduce en 68% la posibilidad de tener cardiopatía valvular ( $p= 0.003$ ), estos resultados pueden ser resultado efecto de causalidad inversa(**Tabla 6**). No se observó asociación con cardiopatía hipertensiva y cardiopatía isquémica.

## **DISCUSION**

Las enfermedades cardiovasculares, son motivo de estudio constante, para dilucidar los factores que contribuyen a su patogenia, muchos de ellos ya son conocidos como los siguientes: dislipidemia, tabaquismo, diabetes, obesidad, lipoproteína, homocisteína y factores genéticos por mencionar algunos<sup>28-30</sup>. Más

recientemente se ha estudiado la participación de un factor infeccioso atribuido a *C pneumoniae*<sup>5</sup>

El presente estudio incluyó pacientes 524 sujetos de ambos géneros con un promedio de edad de 61.2 años (SD 15.3) ,en esta población de pacientes se observó una prevalencia de infección *pasada persistente* por *C. pneumoniae* de 78.6 % similar a la reportada en la literatura mundial en donde se reporta una sero-prevalencia del 70-80 % en adultos <sup>5</sup>

La prevalencia de *infección pasada persistente* en cada grupo de cardiopatía fue similar a la reportada en la literatura mundial : arritmia cardiaca con prevalencia del 80.7%, el grupo de cardiopatía hipertensiva mostró una prevalencia de 80.61%, el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica su prevalencia fue de 85.9% y el grupo de pacientes con cardiopatía valvular tuvo una prevalencia de 75%. Lo que llama la atención es que el grupo de pacientes sin *ECV* tuvo la mayor prevalencia 87.4%.

Estas prevalencias puede deberse al contacto que desde la infancia se establece con la *C pneumoniae* y continua a lo largo de la vida. Se ha observado en estudios sero-epidemiológicos que en sujetos de 20 años la sero-prevalencia en de 50% y se incrementa con la edad, llegando a ser de hasta 70% y 80% en adultos mayores. Lo observado en nuestra población es congruente con los hallazgos a nivel mundial<sup>5</sup>.

En lo que se refiere a la arritmia cardiaca, son diversos los factores que la condicionan entre ellos, tenemos factores infecciosos virales que ocasionan

miocarditis, degeneración del sistema de conducción ocasionado por la edad, donde el tejido especializado se vuelve fibroso, enfermedades que alteran la anatomía cardíaca como la enfermedad de Chagas que condicionan cardiopatía dilatada. Estudios patológicos de tejido cardíaco mostraron la presencia de *C pneumoniae* en tejido valvular y fibroso, por lo que suponemos que la prevalencia de infección por *C pneumoniae* puede estar vinculada y favorecer la presencia de alteraciones del ritmo cardíaco<sup>6</sup>. Cuando se realizó análisis de regresión logística múltiple se encontró que la *infección aguda*, por *C. pneumoniae* incrementa la posibilidad de arritmia cardíaca en 18 veces y no se observó ningún efecto con la presencia de *infección pasada persistente o reinfección*. Esto puede deberse a que los efectos inflamatorios pueden ser más severos en la *infección aguda* por *C pneumoniae* que con los otros tipos de infección.

En lo que se refiere a la cardiopatía hipertensiva, ocurre como resultado de un incremento sostenido y por tiempo prolongado de la presión arterial, que ocasiona una sobrecarga de trabajo al miocardio ventricular izquierdo, que inicialmente utiliza mecanismos compensadores como la hipertrofia y si la hipertensión persiste el corazón tiende a dilatarse. Las arterias de pacientes con hipertensión tienen una pérdida de homeostasis entre los mecanismos que favorecen la vasodilatación con respecto a la vasoconstricción, con tendencia a esta última, lo que favorece alteraciones anatómicas de las arterias con hiperplasia de la capa media, favoreciendo la aterosclerosis con todos los mecanismos inflamatorios que se han descrito. En estudios previos han encontrado en piezas de necropsia de aorta, la presencia de *C pneumoniae* en

muestras de tejido. En el presente estudio se incluyó un grupo de 98 pacientes con cardiopatía hipertensiva, encontrando una prevalencia de *infección pasada persistente* por *C. pneumoniae* muy similar a los otros grupos y a lo reportado en la literatura mundial. También se observó en este grupo de estudio que la presencia *infección aguda* por *C. pneumoniae* se asoció con un incremento en 12 veces la posibilidad de tener cardiopatía hipertensiva. Lo que sugiere que la *infección aguda* puede tener mecanismos inflamatorios más fuertes que incrementan el riesgo de ECV, que los otros tipos de infección.

En la cardiopatía isquémica, su patogenia está relacionada con el proceso de aterosclerosis, donde existen estudios que han detectado dentro de la placa de ateroma la presencia de *C. pneumoniae* considerándose que esta bacteria favorece el proceso inflamatorio y hace a la placa más susceptible a fisurarse y generar un evento trombótico o embólico desencadenando en evento coronario agudo<sup>26</sup>. En este estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica 125 pacientes, cuando se analizó que tipo de infección presentaba de acuerdo a la clasificación del CDC,<sup>27</sup> se encontró que este grupo de pacientes tuvo una prevalencia de *infección aguda* de 23.08%, una prevalencia de infección pasada de 80.13 % esta última similar a la reportada en la literatura mundial.. Cuando se analizó la combinación de infección aguda + pasada persistente por *C. pneumoniae* en este grupo, se encontró que tenía una prevalencia del 18.4% siendo mayor comparada con los otros grupos, mostrando diferencia significativa en el análisis estadístico, lo que sugiere que este grupo de pacientes con cardiopatía isquémica, portadores de *infección pasada persistente*, al

combinarse con una *infección aguda* puede precipitar la presencia de un síndrome coronario agudo por inestabilidad de la placa de ateroma favorecida por los procesos inflamatorios. Cuando se realizó el análisis de regresión logística múltiple, para demostrar asociación se mostró un incremento de 18 veces la posibilidad de tener cardiopatía isquémica cuando la *infección aguda* está presente siendo estadísticamente significativa.

Estudios de necropsias, han mostrado presencia de *C.pneumoniae* en tejidos valvulares. Por lo que se sugiere que la *C.pneumoniae* participa en procesos inflamatorios y de fibrosis que ocasionan daño valvular<sup>17</sup>. En este estudio se incluyó un grupo de pacientes con enfermedad valvular, La *infección aguda* en estos pacientes tuvo una prevalencia del 16.6%, la *infección pasada persistente* tuvo una prevalencia del 68.33% y la reinfección con una prevalencia del 38.33%. Cuando se analizaron combinaciones de *infección aguda + pasada persistente*, *infección aguda + reinfección* e *infección pasada persistente + reinfección* no se mostró ningún incremento de la prevalencia. El análisis de regresión logística múltiple mostró un incremento de 12 veces de la posibilidad de tener cardiopatía valvular cuando de *infección aguda* está presente.

Dentro de las principales limitaciones de este estudio es su diseño transversal que puede presentar causalidad inversa. Se requieren otros estudios con mejor diseño para mostrar consistencia en los resultados.

Sin embargo este estudio nos permitió observar que el comportamiento de la prevalencia de infección por *C. pneumoniae* es muy similar a otras poblaciones

estudiadas. Además mostró, un incremento en la asociación de *infección aguda* por *C.pneumoniae* y los grupos diferentes grupos de ECV (arritmia, valvular, hipertensiva, isquémica).

## **CONCLUSION**

La prevalencia de *infección pasada persistente* por *C pneumoniae* en nuestra población de estudio concuerda con otras poblaciones a nivel mundial. Se observaron diferencias significativas en la prevalencia de *infección aguda* e *infección pasada persistente* por *C. pneumoniae* entre pacientes sin ECV y con ECV, en los adultos de Cuautla Morelos. Llama la atención que la prevalencia de *infección aguda + infección pasada persistente*, fue más alta en pacientes con cardiopatía isquémica, lo que sugiere que esta combinación pueda estar asociada a los mecanismos de aterosclerosis que desencadenan eventos coronarios. Se observó también un incremento de la asociación de *infección aguda* con ECV en los 4 grupos (arritmia cardíaca, cardiopatía hipertensiva, cardiopatía isquémica y cardiopatía valvular). Deberán realizarse más estudios con mejor diseño para analizar este hallazgo.

## **BIBLIOGRAFIA**

- (1). Organización Mundial de la Salud (OMSS) (2009) .El día mundial del corazón.
- (2). [wwwmexicomaxico.org/voto/mortalidadcausas.htm](http://wwwmexicomaxico.org/voto/mortalidadcausas.htm) Ingeniero Manuel Aguirre Botello, datos INEGI, OMS y SINAIS.
- (3). Oscar Velázquez, Fernando S, Barinagarrementeria et al. Morbilidad y Mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México 2005. Arch Inst Cardio Mex 2007; 77(1): 31-39.
- (4). Orison Wololcott, Luis Sanchez. Chlamydia pneumonia y atherosclerosis: Mecanismos patogénicos. Anales de la Facultad de Medicina 2002; 63(3): 201-2011.
- (5). Tamio Teramoto et al, Risk factors of atherosclerotic diseases. Executive Summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease for japanese. J Atheroscler Thromb 2007 14 : 267-277
- (6).Nall G. Pathogenesis of Atherosclerosis: a possible relation to infection. Atherosclerosis 1998; 140 supp 1:53-9
- (7). Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). Clin Microbiol Rev. 1995; 8(4):451-61.
- (8).Leinonen M, Saikku P. Interaction of *Chlamydia pneumoniae* infection with other risk factors of atherosclerosis. Am Heart J. 1999 Nov; 138 (5 Pt 2):S504-6.

(9).Halfon P, Limal N, Penaranda G, Khiri H, Sene D, Andreu M, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with symptomatic atherothrombosis. *J Infect.* 2006 Aug; 53(2):93-7.

(10). Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet.* 1997 Aug 9; 350(9075):430-6.

(11). Bloemenkamp DG, Mali WP, Visseren FL, van der Graaf Y. Meta-analysis of sero-epidemiologic studies of the relation between *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis: does study design influence results? *Am Heart J.* 2003; 145(3):409-17.

(12).Garcia-Elorriaga G, Sanchez-Barriga JJ, Ramos-Corrales MA, Gonzalez-Bonilla C. (Antibodies against *Chlamydia pneumoniae* in patients with acute myocardial infarction and coronary risk and their association with mortality. *Salud Publica Mex.* 2005; 47(3):227-33.

(13).Sessa R, Di Pietro M, Santino I, del Piano M, Varveri A, Dagianti A, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and atherosclerotic coronary disease. *Am Hear J.* 1999 Jun;137 (6):1116-9.

(14).Kuo C-C, Shor A, Campbell LA, Fukushi H, Patton DL, Grayston JT. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis.* 1993;167:841-849.

(15). Kuo C-C, Gown AM, Benditt EP, Grayston JT. Detection of Chlamydia pneumonia in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain .Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1993;13:1501-1504.

(16) Campbell LA, O'Brien ER, Cappuccio AL, et al. Detection of Chlamydia pneumoniae (TWAR) in human coronary atherectomy tissues. J Infect Dis. 1995;172:585-588.

(17).Kuo C-C, Grayston JT, Campbell LA, Goo YA, Wissler RW, BendittEP.Chlamydia pneumoniae (TWAR) in coronary arteries of young adults (15 to 35 years old).Proc Natl Acad Sci. 1995;92:6911-6914.

(18).García M. Ana JB, Jorge Zapata, Santiago L. Atehortua, Jorge I Bañol, Miguel D. Barrera, Juan C. Guete, Alejandra I. Marin. Detección de Chlamydia pneumoniae en válvulas aórticas y mitrales humanas. Rev Fed Arg Cardiol.. 2003; 32:209-19.

(19).Poppert S, Schlaupitz K, Marre R, Voisard R, Roessler W, Weckermann D, et al. Chlamydia pneumoniae in an ex vivo human artery culture model. Atherosclerosis. 2006 Jul;187(1):50-6

(20).Vainas T, Stassen FR, Schurink GW, Tordoir JH, Welten RJ, van den Akker LH, et al. Secondary prevention of atherosclerosis through chlamydia pneumoniae eradication (SPACE Trial): a randomised clinical trial in patients with peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005 Apr;29(4):403-11.

(21).Krayenbuehl PA, Wiesli P, Maly FE, Vetter W, Schulthess G. Progression of peripheral arterial occlusive disease is associated with Chlamydia pneumonia seropositivity and can be inhibited by antibiotic treatment. *Atherosclerosis*. 2005 Mar;179(1):103-10.

(22).Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, Salunkhe K, Horne BD, Pearson RR, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: primary clinical results of the ACADEMIC study. *Circulation*. 2000 Oct10;102(15):1755-60.

(23).Jackson LA, Smith NL, Heckbert SR, Grayston JT, Siscovick DS, Psaty BM. Past use of erythromycin, tetracycline, or doxycycline is not associated with risk of first myocardial infarction. *The Journal of infectious diseases*. 2000 Jun;181 Suppl.

(24).Sarov I, Sarov B, Lunefeld E, Hagai Z, Chaim W, The significance of Chlamydia-specific serum IgA antibodies in Chlamydia trachomatis infections. 1<sup>st</sup>ProcEurSoc Chlamydia Res. Stockholm.Amiquist o WiksellInternacional. 1998: 234-238.

(25). Chaim W, Sarov B, Sarov I, Piura B, Cohen A, Insler V. Serum IgG and IgA antibodies to Chlamydia in ectopic pregnancies. *Contraception*. 1989: 59-71.

(26). Manual de uso del equipo de microinmunofluorescencia de Labsystems®. Catalogo 61 08 390: 1-6.

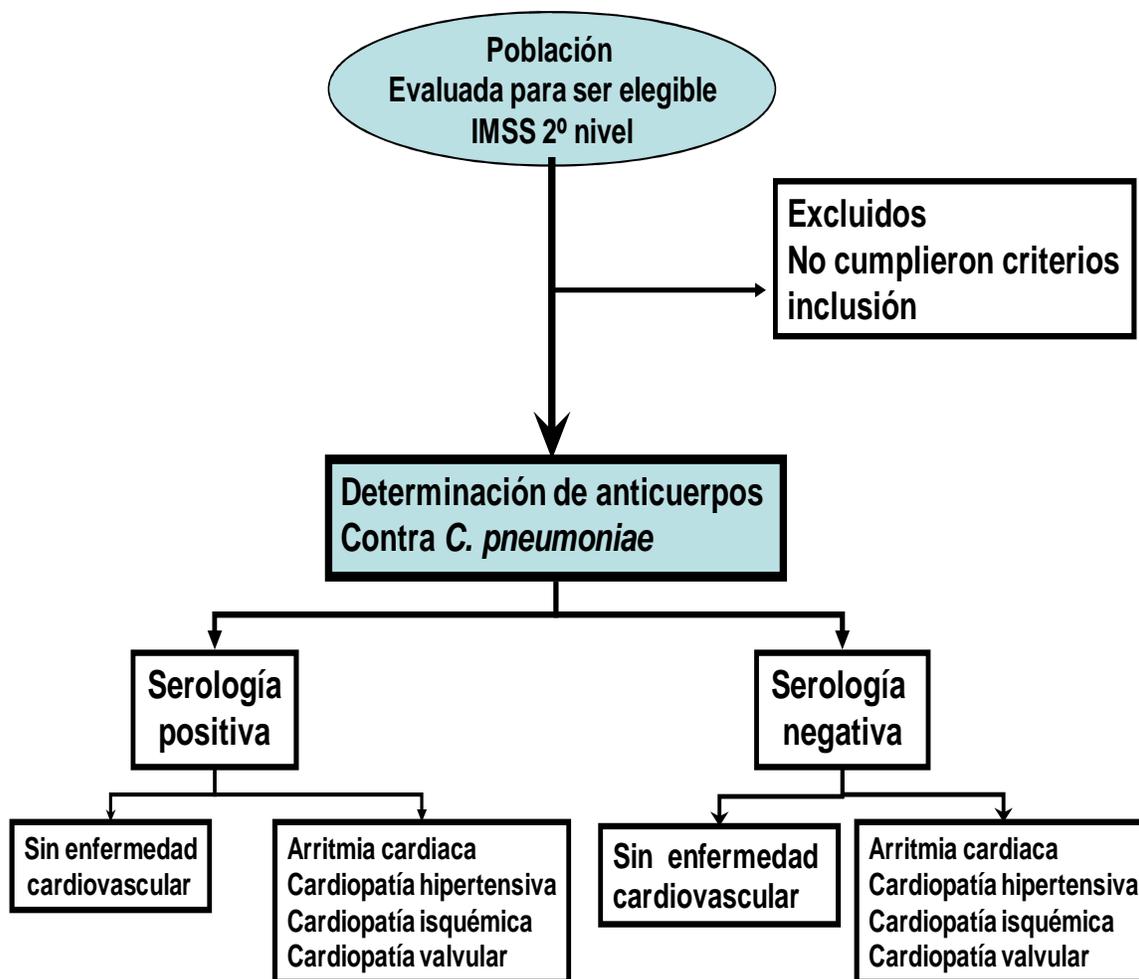
(27).Grayston JT. Infections caused by Chlamydia pneumoniae strain TWAR. *Clin Infect Dis*. 1992; 15:757-763.

(28) Alberto Cordero, José Moreno-Arribas y cols Low Levels of High-Density Lipoproteins Cholesterol Are Independently Associated With Acute Coronary Heart Disease in Patients Hospitalized for Chest Pain. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2012; 65(4): 319-325.

(29). Alberto Cordero, Vicente Bertomeu-Martínez y cols Factors Associated With Uncontrolled Hypertension in Patients With and Without Cardiovascular Disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2011; 64(7): 587-593.

(30). José María Lobos Bejaranoa, y Carlos Brotons Cuixart, Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria* 2011; 43 (12):668-677.

# Población de estudio.



## ANEXO 2

### Revisión de ensayos clínicos sobre tratamiento antibiótico en enfermedad cardiovascular.

Diagnosis	Treatment		Follow up (months)	N		
	AB	Duration		Total	AB	PL
Gupta et al.11 CAD Azi		3–6 d	18	60	40	20

ISAR-348 stentrox	4 w	12	1010	506	504
CLARIFY49 ACS clari	3 mo	18	148	74	74
STAMINA37 ACS azi	3 d	12	325	111	107
amoxy	1 w			107	
Wiesli et al.45 PAD roxi	4 w	20	40	20	20
ROXIS35 ACS roxi	30 d	6	202	102	100
ACADEMIC12 CAD azi	3 mo	24	302	150	152
ANTIBIO14 ACS roxi	6 w	12	872	433	439
WIZARD13 CAD azi	3 mo	24	7.722	3.866	3.856
AZACS24 ACS azi	5 d	24	1.439	716	723
Sander et al.25 CVD roxi	4 w	48	272	136	136
SPACE PAD azi	3d	24	509	257	252
N of patients in positive clinical endpoint trials			1.583	858	725
N of patients in negative clinical endpoint trials			11.318	5.660	5.658
N of patients in all clinical endpoint trials			12.901	6.518	6.383

AAA, abdominal aortic aneurysm; AB, antibiotic group; ACS, acute coronary syndromes; amoxy, amoxicilin; azithromycin; CAD, stable coronary artery disease; CEA, carotid endarterectomy; clari, clarithromycin; CVE, cardiovascular event; CVD, cerebrovascular disease; d days; doxi, doxycyclin; mo, months; PAD, peripheral arterial disease; PL, placebo group roxi, roxithromycin; w, weeks; 'Z', no effect; 'Y', reduced. Vainas T, et al, (SPACE Trial): a randomised clinical trial in patients with peripheral arterial disease. Eur J VascEndovasc Surg. 2005 Apr;29(4):403-11

## TABLA A .DETERMINACION DE TIPO DE INFECCION POR C.PNEUMONIAE

*Interpretación del ensayo de Microinmunofluorescencia para C. Pneumoniae<sup>a</sup>*

Tipo de infección	Tipo de Inmunoglobulina		
	IgM	IgG	IgA
Infección aguda	≥16	≥512 <sup>b</sup>	
Infección pasada o preexistente		IgG ≥16 pero ≤ 512	
Re-infección			≥16

<sup>a</sup> Técnica modificada de Grayston (Grayston JT. Infections caused by Chlamydia pneumoniae strain TWAR Clin Infect Dis 1992;15:757-63)

<sup>b</sup> Se requiere un sólo título ≥ 512

**Figura1.-Mecanismo por el cual *C. pneumoniae* puede promover**

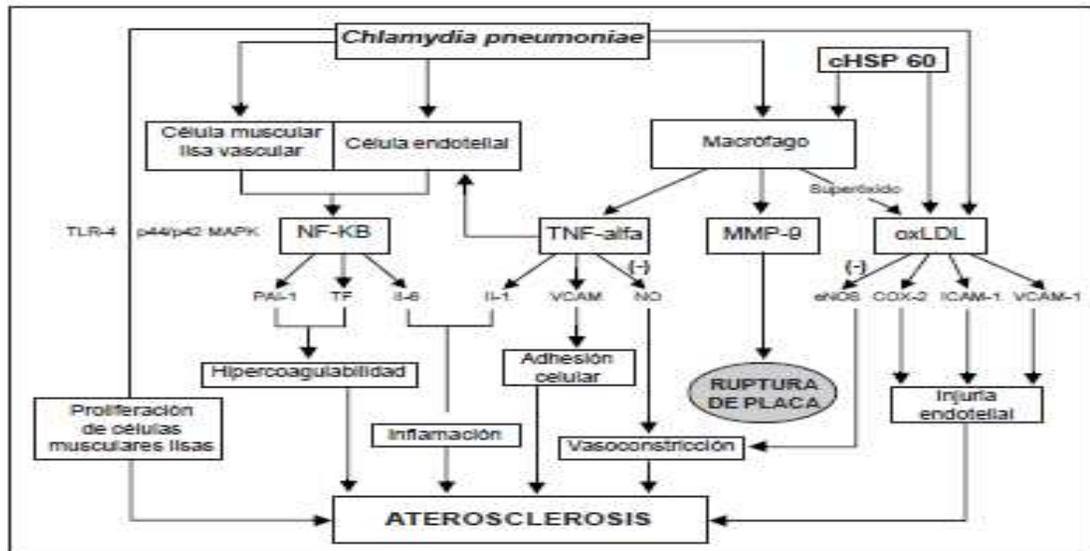
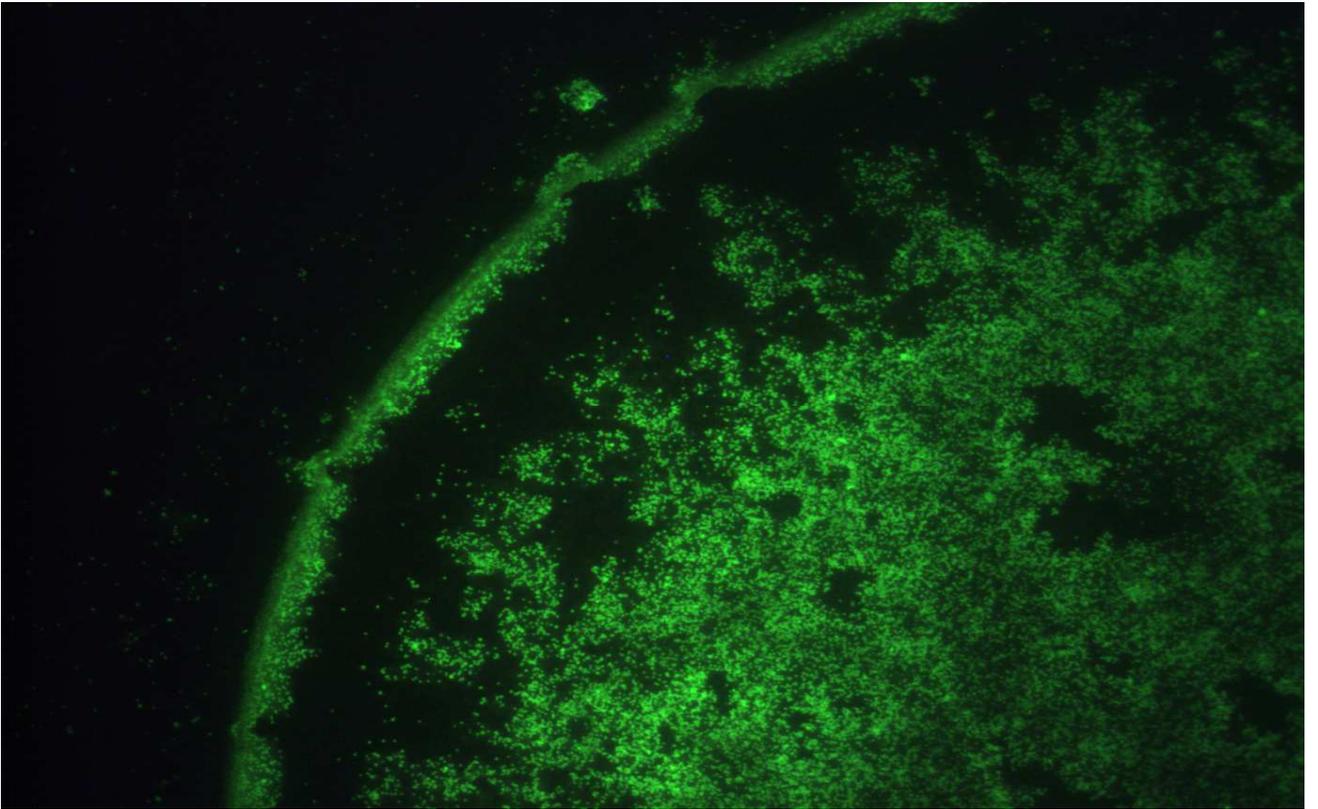


Figura 1.- Esquema hipotético del rol de la *Chlamydia pneumoniae* en la patogénesis de la aterosclerosis. cHSP 60 = proteína de choque por calor 60 de *Chlamydia*; NF-kappaB = factor nuclear-kappaB; MMP-9 = metaloproteínasa de matriz-9; TF = factor tisular; oxLDL = lipoproteína de baja densidad oxidada; TLR = receptor toll-like; MAPK = proteínquinasa mitógeno-activada.

Orison Woolcott, Luis Sánchez  
 Chlamydia pneumoniae y aterosclerosis: Mecanismos patogénicos  
 Anales de la Facultad de Medicina, vol. 83, núm. 3, 2002, pp. 201-211.  
 Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
 Perú

Fig. 2 Imagen por microscopio de MIF, donde muestra la fluoresceína

reactiva. IgG dilución >1:16.



**Fig. 3. Imagen por microscopio de MIF, donde muestra la fluoresceína no reactiva. IgG dilución <1:8.**

