



46
11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

Seropositividad a *Chlamydia pneumoniae* y su Asociación
Con Infarto Agudo del Miocardio en el Hospital ABC.
Estudio de Casos y Controles

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DRA. MARIA GOMEZ - PALACIO SCHJETNAN

ASESOR: DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

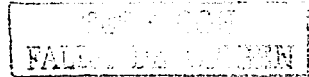
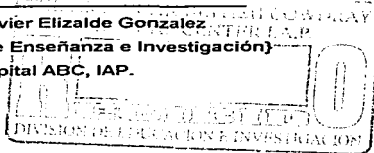
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

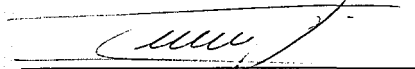
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Jose Javier Elizalde Gonzalez
Jefe de División de Enseñanza e Investigación
Hospital ABC, IAP.





Dr. Francisco Moreno Sanchez
Asesor de tesis y
Jefe de Curso de Medicina Interna
Hospital ABC



DEDICATORIAS

A Dios, gracias por la vida.

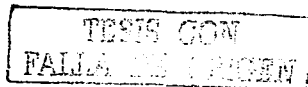
Al Tober con todo mi amor, por su música, su risa y su compañía que hace esta vida sea algo mágico. Por enseñarme lo que es la justicia. Y por su manera de vivir. Gracias por los "ayúdame a ayudarte" y por la tolerancia. Te dedico esta tesis como compromiso y admiración.

A mis abuelos. A Gonzalo y Patricia por enseñarme la estética de la vida. A mi papa que con su paz y serenidad me ha dado todo para ser feliz. A mi mamá por su forma de entregarse a las cosas y a las personas, por su generosidad; por hacerme reír mucho. A Andrea por ser hermana y amiga, por su pasión a la ciencia, pláticas misteriosas, por aguantar historias e histerias. A Inés por su cariño y por su apertura a nuevas cosas. A toda mi familia por entender las ausencias y por estar siempre cerca. A Chiquis por ser presente y ser expresiva, a Regine por los juegos de la infancia, a Tete por su gran ejemplo en todo. A la Lore por transmitir pasión hacia la vida. A los primos y tíos.

A Yazmín por su presencia en la carrera de medicina, por las discusiones y por ser mi hermana en estos últimos años, gracias por los consejos. A La Tere por tantos años compartidos y por su cariño, en especial por los puntos de apoyo y por la paz que transmite. A la Popi por los bailes y risas de la infancia. Marigela por ser sencilla, por ser un apoyo y guía, por su alegría y por saber escuchar, por estar en las buenas y en las malas. A Marigrori por su optimismo, a Gaby de Anda por su alegría, a Camareins por tener fuerza para vivir y disfrutar.

A Tete, Hilda y Lola por ser guías y por enseñar la manera de disfrutar el aprendizaje.

A Paco Moreno, por ser un ejemplo de vida y de sabiduría universal. Gracias por ser hombre, amigo, maestro, camarada, compañero, ser libro y apoyo. Gracias por las lágrimas, las pláticas, las risas. Gracias por todos los días de estos años de residencia. Te admiro, y admiro tu familia y tu trabajo.



A los compañeros del ABC: La Portal, Ana Paula (Pauci) por ser lo mas justa que se puede ser en un sistema así; a la Ana Paula Flores por su alegría en las guardias, a Che por enseñarme que los escorpiones pueden tener un buen "Karma"; a Oscarín; a Brenda por las guardias, risas y crisis compartidas; a la Neme por su tranquilidad y buena onda; a Armando, Oded, Luis, Mariana por su apoyo; al Magaña, el Azar, el Pale, Jesse; Gaby, por su chispa y apoyo; a Karina, Eliel, Lirio, Joya, Paul, Marina; a Jaime, Pox, Tarín y Amira por ser hermanos transitorios. Al Chuta y Rojas por la enseñanza y las netas. A Manuel Zorilla por su ejemplo de estudio y dedicación. A mis maestros por su enseñanza y amistad: Fernando Videgaray, Paola Carvallo, Pili Prieto, Hugo Zulaica. Al Dr. Ahumada, sin duda el mejor maestro de la facultad de Medicina.

A la Dra. Gerson por su apoyo y enseñanza. Al Dr. Villalobos.

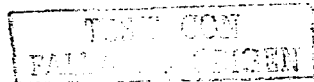
Al Doctor Feder, por mucho, básicamente por enseñarme a darle el valor justo a las cosas y por dame la pauta para crecer.

A la familia De La Peza, en particular por todo el cariño de Maru, la paz de José Luis, a Mariana por su espontaneidad, a Ana Paula por su fortaleza, a Maru por su temura, a Pablo y Gerardo por ser amigos y un gran ejemplo.

A las Enfermeras por su enseñanza y paciencia. En especial a las de Medicina Interna, a Gloria, Anita, Juanita, Ruth y Arce.

A la gente de Libres y de Pinal de los Amoles, en especial a Doña Raque y Eloisa que fueron parte de mi familia; a la Familia Arcega en especial a Karina, Cesar y Sergio, por enseñarme la belleza de la vida en el campo; a Doña Agustina, que me enseñó que hay mas cosas que pueden curar además de la medicina, y a Chayito y su mamá.

A los pacientes, que me han enseñado más que nada en mi vida, por su apoyo y cariño. Especial mención a Yolanda Padilla (QEPD) y Lolita (QEPD): las dos fueron ejemplo de lucha; a Don José González (QEPD), por la sencillez; Don Filemón Contreras y a Isaura Martínez por ser una pareja ejemplo; a Ma. Elena Santiaguillo por su optimismo y oraciones. A Margarita Maza (QEPD) por su inteligencia.



AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Francisco Moreno Sánchez y al Doctor Hugo Zulaica, por su tutoría y apoyo en este trabajo de investigación, por su aportación de conocimientos y por su constante preocupación.

A los Cardiólogos del Hospital ABC, por su ayuda en la recopilación de pacientes, con especial mención al Doctor Víctor Ángel, al Doctor Alejandro Zajarías y al Doctor Pedro López Velarde, quienes además aportaron importantes comentarios y correcciones a este estudio.

Al Departamento de Epidemiología del Hospital ABC. Agradezco las observaciones del Doctor Juan Carlos López Vivanco.

A la Doctora Yazmín Mendoza, por sus contribuciones en el ramo de la estadística.

A las Doctoras Brenda Crabtree e Yvete Neme, por sus aportaciones a esta tesis.

A Laboratorios Bristol Meyer, por la donación realizada por Grupo Tequín. En especial al Licenciado Salvador Campos y a la Licenciada Erika Gómez.

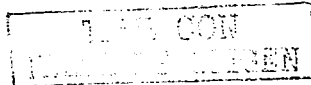
Al Laboratorio del Hospital ABC, por la recolección y procesamiento de las muestras de los pacientes, por su soporte en la realización de estudios en los laboratorios pertinentes en el extranjero, así como por todo su apoyo económico y científico. Específicamente al Doctor Luis Carlos Moreno López, a la Química Berenice Medina.

Al Comité de Investigación, al Comité de Ética y al Departamento de Enseñaza, por su respaldo, en especial al Doctor José Javier Elizalde.

A la Secretaría Rosario Castro, por la ayuda en los trámites de esta tesis. A las enfermeras de Urgencias y de Terapia Intensiva del Hospital ABC, así como a todo su equipo técnico y científico.

A Rodrigo De La Peza por las comas y los puntos extras.

A los pacientes, por su cooperación en este estudio.



INDICE

INTRODUCCIÓN.....7

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA24

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN25

HIPOTESIS.....25

OBJETIVOS25

METODOLOGÍA.....26

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....30

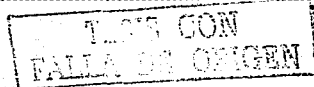
RECURSOS31

ASPECTOS ÉTICOS.....32

RESULTADOS.....33

DISCUSIÓN.....39

BIBLIOGRAFÍA.....45



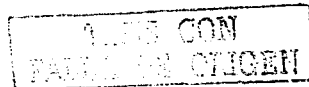
INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis (AT), es una enfermedad crónica degenerativa, que condiciona alteraciones cardiovasculares severas.¹²⁸ Es de las primeras causas de morbilidad, constituyendo una de las principales causas de muerte en los adultos a nivel mundial.⁵⁵ Los factores de riesgo que se han asociado son obesidad, dislipidemias, tabaquismo, sedentarismo, alcoholismo, diabetes mellitus, estrés e hipertensión.^{128,42,68, 79, 84} Estos factores explican el 50 al 70% de las etiopatogenias de infartos del miocardio (IAM),¹² lo que nos hace pensar en la influencia de otros datos: se han creado nuevas hipótesis en relación con la inflamación, que sugieren la injerencia de agentes infecciosos como citomegalovirus (CMV), herpes, *Chlamydia (C) pneumoniae*, y *Helicobacter (H) pylori*.^{15, 86, 119, 106, 128}

La hipótesis que relaciona este tipo de infección con la AT fue postulada durante el final del siglo XIX: Gilbert y Leon describieron cambios escleróticos grasos en la pared arterial de los ratones de experimentación, después de daños inducidos mediante inyecciones de bacterias patógenas.^{56, 39}

Chlamydia

La *Chlamydia* es un cocobacilo gram negativo intracelular aeróbico, que tiene cuatro especies *trachomatis*, *psittaci*, *pecorum* y *pneumoniae*, todas las cuales comparten un antígeno común, el lipopolisacárido del género. Además, cuentan con una proteína antigénica exterior para cada especie.^{128,152} La *Chlamydia* no es cultivable en medios sintéticos y se requiere de medios especiales para su crecimiento.⁸ Existe de dos maneras en forma natural: la no replicante, infecciosa, que posee partículas densas llamadas cuerpo elemental (EB), que se libera de células rotas; y una forma intracelular, con el cuerpo reticular (RB) grande, que es capaz de fusión binaria pero es no infecciosa. (figura 1) Tiene una doble membrana con un espacio periplasmático con peptidoglicanos, con proteínas unidoras a penicilina.^{42, 15}



La proteína mayor externa de membrana (MOMP) (figura 2), en el caso de *C. pneumoniae* es muy homogénea.⁹⁹ La especie *C. pneumoniae* es un patógeno respiratorio humano, localizada con mayor frecuencia en países tropicales,^{55, 15} se ha encontrado aislado además en casos de faringitis, vasculitis,¹⁵¹ meningitis, encefalitis, conjuntivitis,^{5,34} y desde 1988, se ha relacionado con la AT, documentado por Saikku en Finlandia.⁵⁵ Sin embargo, no se ha concluido que *C. pneumoniae* sea la causa directa de dicha enfermedad y tampoco existen estudios que la excluyan como un factor favorecedor de la misma en una parte de la población. La *C. pneumoniae* es capaz de presentar diseminación hematogena y de multiplicarse en el tejido vascular,^{6, 34} además de que se ha aislado hasta en 50-80% de la población en general.^{128, 42}

Figura 1. Estructura de *Chlamydia pneumoniae*

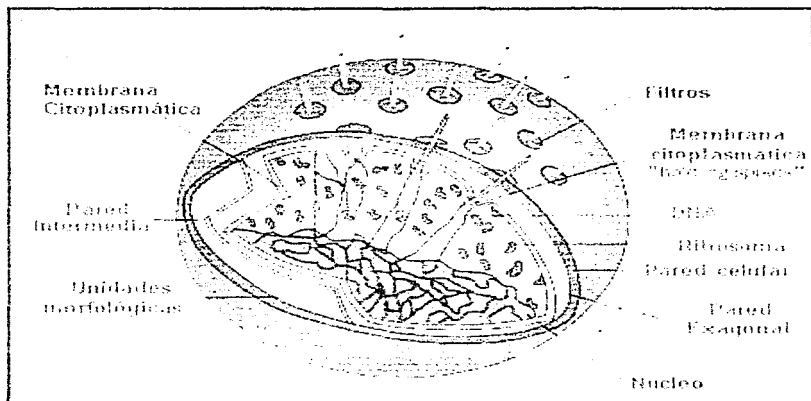
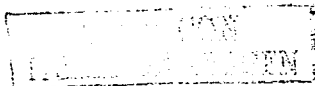


Figura extraída y modificada de Infectious Disease, de Armstrong.⁸



No se tiene un conocimiento completo de los epitopos de *C. pneumoniae* y por lo tanto del antígeno a usar en los estudios de campo. Además, la especificidad del criterio serológico para demostrar la infección crónica es reducida. Incluso se ha descrito la infección primaria con ausencia de anticuerpos o la seropositividad sin demostración de infección ya que existen epitopos comunes con otros bacilos gramnegativos, otras especies de *Chlamydia* y probablemente proteínas humanas de shock térmico.³⁴

Figura 2. Microscopía electrónica de *Chlamydia pneumoniae*

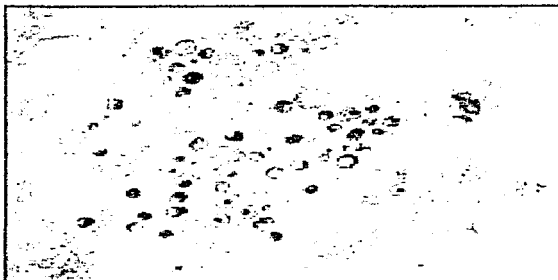


Figura extraída del libro Infectious Disease, de Armstrong.⁸

La *C. pneumoniae* se ha detectado entre el 15 y el 100% de la AT de arterias coronarias, carótidas¹⁰⁰, aórtica, iliaca y femoral, usando inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), microscopía electrónica o cultivo. Hay estudios que refieren un porcentaje pequeño con seropositividad en pacientes con IAM.^{117, 126} Ahora bien, los resultados mas elevados se han obtenido con inmunohistoquímica, aunque no sabemos

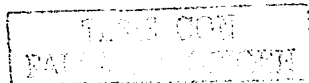
si los más específicos. En casos de cultivos, las cepas fueron aisladas por tres grupos de trabajo: Ramírez y cols. (1996); Jackson y cols. (1997) y Maas y cols (1998). Se ha encontrado que las cepas aisladas tienen diferencias en el gen *omp1* con relación a la cepa de tipo respiratoria. Solamente en dos estudios no demostraron el microorganismo. Y en uno se demostró, fundamentalmente mediante PCR, una presencia similar o superior en el grupo control elegido, lo que se puede deber a la presencia desapercibida de la placa de AT.³⁴

Fisiopatología

Los vasos sanguíneos pueden ser lesionados por una concentración elevada de LDL y/o alteración de ésta; por la presencia de radicales libres causados por el tabaco, hipertensión arterial sistémica (HAS) o diabetes mellitus (DM); por alteraciones genéticas; por agentes infecciosos; concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína; o una combinación de cualquiera de estos factores.¹⁰

C. pneumoniae puede infectar, tanto el endotelio,⁵⁸ como el músculo liso y los macrófagos. Dicho proceso probablemente sea más fácil en la presencia de trastornos lipídicos. Se ha demostrado que la célula endotelial se infecta por *C. pneumoniae* intramocítica.³⁴

En todos estos casos, la lesión de los vasos incrementa la síntesis de proteína quimiotáctica 1 de monocito, moléculas de adhesión (selectina E, molécula de adhesión intercelular-1 y molécula de adhesión vascular-1) que fijan leucocitos que se pueden encontrar infectados, la actividad procoagulante de factores tisulares, lipoproteínas tisulares, con trombosis y adhesión de plaquetas.³⁴ La *C. pneumoniae* tiene capacidad para desarrollar procesos inflamatorios, su patogenicidad intracelular tiene un sistema para inhibir los lisosomas impidiendo la fagocitosis. Pero además, activa de manera indirecta la migración y la adhesión de los polimorfonucleares, con la producción de interleucina (IL) 3, IL4, IL5, IL1B, IL8, producción de elementos oxidativos y proteolíticos que lesionan a las células.^{129, 79}



La relación entre *C. pneumoniae* y AT se ha basado en la observación del hecho de que los enfermos con síntomas tienen títulos más elevados de anticuerpos (Ac) anti- *C. pneumoniae* frente a los que no tienen síntomas (inicialmente referido a la enfermedad de la arteria coronaria), con una razón de momios de 2 o superior, en la mayor parte de los casos. Esto también se asoció a la detección de inmunocomplejos circulantes con lipolisacárido, que junto a los anticuerpos pueden preceder a la enfermedad en meses. Se estableció entonces la hipótesis patogénica que postula que la AT puede tener su origen en una infección por *C. pneumoniae*, con un carácter mas bien crónico, ya que la enfermedad no aumentaba en el curso de epidemias por esta bacteria y la IgM sólo se había detectado en pocos casos.^{143,41,82}

Figura 3. Ciclo de *Chlamydia pneumoniae*.

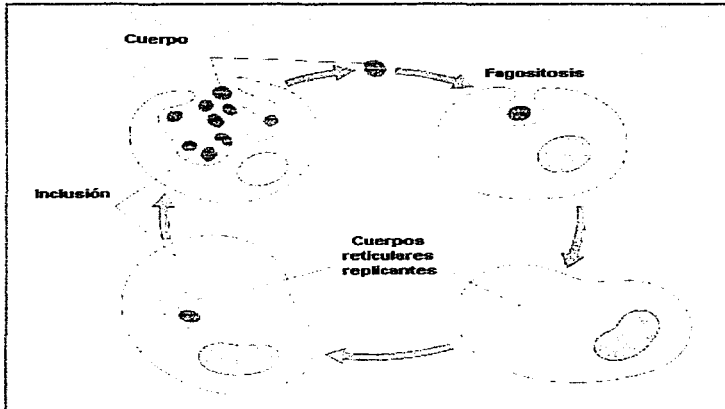
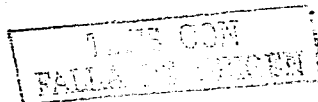


Figura extraída y modificada de Infectious Disease⁸

Dado que la inmunoglobulina (Ig) G tiende a desaparecer a los tres años de la infección primaria y que la tasa de incidencia suele ser del 1.5% anual, lo más probable es que la infección crónica se deba a una persistencia bacteriana, aunque no se descarta la posibilidad de reinfecciones por nuevas cepas debido a la síntesis de anticuerpos no neutralizantes. En cualquier caso, la infección crónica debería conducir a la elevación manifiesta de IgG entre dos muestras separadas entre 4 y 6 semanas y/o la presencia de IgA.⁵⁵ (figura 3)

En algunos estudios se ha encontrado asociación con otros factores⁸⁰ como el tabaquismo. Un ejemplo es que en gemelos idénticos,¹⁴⁴ los títulos de *C. pneumoniae* se encuentran mayores en aquellos que fuman.¹⁰⁶

La teoría mas aceptada es la señalada por Saikku en la cual la *Chlamydia* infecta y destruye los macrófagos pulmonares, liberando cuerpos elementales lipopolisacáridos y sustancias oxidantes. Esto induce la producción de IL1, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, IL-6,^{51,88} los cuales disminuyen la acción hidrolítica de la lipasa lipoproteica, lo que a su vez produce un incremento de VLDL, con una disminución de las HDL. Los monocitos se activan, migran al subendotelio, liberan citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL1, 6 y 8) y expresan la molécula CD14. El interferón (IF) alfa, de los LTh1 sensibilizados, aumenta la dioxigenasa intramonocítica, misma que oxida el triptófano hasta quineurina. Esta sustancia: reduce la salida extracelular de *C. pneumoniae* (lo que explica la menor efectividad del cultivo), aumenta la persistencia intracelular, reduce la expresión de MOMP y aumenta la expresión de proteína de shock térmico. Se ha observado que los macrófagos de la placa co-expresan esta proteína de origen chlamydial y humano. Si no está presente la AT no se observa la proteína de shock térmico 60.^{105,34} Esta estimula la síntesis de autoanticuerpos y a los macrófagos para producir citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas que degrada el colágeno. Se establece una infección crónica en la que el antígeno más frecuente es el lipolisacárido, el cual es, a diferencia de otros lipolisacáridos, menos proinflamatorio.³⁴

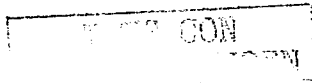


Estos procesos siguen su curso hasta que se forma la célula espumosa y produce la lesión preaterosclerosa llamada "estria grasa". Las células espumosas en el torrente sanguíneo tienen lipasas y colagenasas que desnudan el endotelio y facilita la entrada de nuevos macrófagos, así como la agregación plaquetaria y la formación de poderosos agentes mitógenos como el llamado factor de crecimiento derivado de las plaquetas, responsable de la hiperplasia muscular y la distrofia de colágena, base del proceso escleroso de la aterosclerosis.⁴² Las plaquetas agregadas liberan un factor de crecimiento celular que hace proliferar un músculo liso indiferenciado que libera colágeno, elastina y proteoglicanos con formación de tejido fibroso.³⁴

Todos estos eventos inmunitarios se producen más fácilmente cuando hay monocitos infectados con *C. pneumoniae*. Esto justifica que la bacteria se detecte más frecuentemente, mediante inmunohistoquímica y microscopía electrónica, en placa de ateroma de sujetos con IAM y angina inestable que en casos de angina estable; sin embargo mediante PCR no se ha visto esta diferencia en lesiones graves.^{34, 104}

Se han encontrado sobretodo algunos antígenos de *C. pneumoniae* con efectos inflamatorios asociados a riesgo coronario: 40, 42, 52, 54, 60, 70, 98. La endotoxina (lipopolisacárido) aparece involucrada a respuestas inmunes en general. Otros productos de *C. pneumoniae*, como la proteína de choque 60,^{71, 69} promueven inflamación y pueden modular oxidación de lipoproteínas y activar macrófagos aterogénicos.^{55, 33}

Algunos antígenos HLA-DR se han asociado con marcadores de infecciones crónicas de *C. pneumoniae* en pacientes con IAM.²⁹ La inflamación es una de las piedras angulares de la AT, los genes que codifican los marcadores inflamatorios, tienen variaciones genéticas y pueden ser factores de riesgo para AT.¹⁵² Se ha reportado polimorfismo para promotor del receptor del monocito CD14 predispone a EC. El receptor de CD14 media la activación de monocitos por medio de lipopolisacáridos y un aumento en la densidad del receptor se ha asociado a mayor frecuencia en el alelo T en pacientes con IAM. El genotipo CC se ha asociado con oclusión coronaria. El genotipo AA de TNF alfa se ha asociado con IAM, y el polimorfismo del gen de IL 1⁹⁸ se ha encontrado probablemente



involucrado con el desarrollo de EC, especialmente en pacientes con infección de *C. pneumoniae*.³³

Un péptido de a-miosina de cadena pesada en el músculo cardiaco de los murinos, tiene una secuencia homologa con la MOMP de *C. pneumoniae*, se ha sugerido una reacción autoinmune. Pero otros sugieren esto más probablemente sea una causa de miocarditis.
2, 106

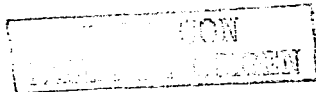
Datos serológicos

Se han realizado muchos estudios para establecer una relación entre AT y *C. pneumoniae*.^{17, 32, 67} Sin embargo, el tema está controvertido.^{119, 17, 25, 9} A favor de la asociación con enfermedad coronaria (EC) tenemos los estudios de Helsinki,¹²² Chandra, et al²⁴, Neuman et al. En pacientes jóvenes con IAM demostró 134 pacientes con un 75% de seropositividad, en contra del grupo control con 51%.¹⁰⁶

En algunos estudios se describe una seropositividad de 51% en adultos e incluso un aumento hasta 70% en adultos mayores.^{101, 51} En Florencia, un estudio mostró positividad en el 33% de los controles.¹⁵¹

A favor de la hipótesis, Blasi publicó un artículo en 1997 relativo a pacientes menores de 65 años, en el que demuestra un mayor número de casos de seropositividad en especímenes faringeos de pacientes con IAM que en pacientes sanos (50 contra 25% de seropositividad respectivamente).¹² En otro a favor, en Japón, se encontró una diferencia significativa en cuanto a IgA para pacientes con IAM, pero no en pacientes con angina pectoris.⁷³ Existe, finalmente, otro estudio a favor relativo a pacientes con enfermedad coronaria.¹⁵ Estudios recientes reportan este germen en el 70% de las placas ateromatosas.¹⁰⁶

En contraste, se han reportado muchos artículos con resultados no alentadores,^{70, 56, 38, 91} entre los que destacan un estudio en Taiwan en el que la población de control tiene seropositividad a *C. pneumoniae* hasta en un 70% para IgG y 80% para IgA.⁹⁵ En este estudio no hubo asociación con enfermedad coronaria, ni tampoco se demostró asociación alguna con otros factores de riesgo (edad avanzada, sexo masculino, tabaquismo y trastornos lipídico). Se estableció la siguiente prevalencia de anticuerpos a *C. pneumoniae*:



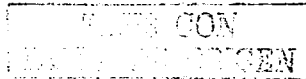
- IgG, 50% (122 de 242 pacientes);
- IgA, 72% (176 de 242 pacientes);
- Y ambas en el 79% (192 de 242 pacientes);
- La razón de momios (RM) para EC con IgG o IgA fue de 1.4 (95% intervalo de confianza [IC]).
- Después de ajustar los factores de riesgo ya conocidos, la RM aumentó a 0.8 (IC_{95%} 0.3 a 2.1, p = 0.60). La RM para angina o IAM con IgG o IgA fue 0.5 (IC_{95%} 0.2 a 1.1, p= 0.08) y 0.4 (IC_{95%} 0.1 a 1.0, p= 0.049).

Estos resultados sugieren que hay una prevalencia alta de seropositividad de anticuerpos de *C. pneumoniae* en Taiwan. Sin embargo, la infección por *C. pneumoniae* no se ha asociado con enfermedad coronaria demostrada por angiografía, en contraste es un predictor negativo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos.^{90, 140,142} A su vez existe un estudio de Jerusalén relativo a pacientes menores de 64 años en el que no se evidenció diferencia significativa.^{68, 133}

Un metanálisis de estudios seroepidemiológicos mostró títulos positivos para *C. pneumoniae* se relacionan a AT, con un riesgo aumentado de 1.6 veces, comparado con títulos negativos (IC_{95%} 1.3-2.0). Además, en este artículo, se encontró que en los estudios de casos y controles el riesgo se estimaba mayor que en los estudios prospectivos, con seropositividad mayor inversamente proporcional a la duración del estudio.^{121, 114,138, 48} En estudios de casos y controles se reporta una RM cerca de 2, comparados con los prospectivos con una RM de 1.5 (IC_{95%} 0.97-1.36). También se encontró falla entre la demostración de la relación entre AT e IgG, ya que desconocemos si este último es un buen marcador para el estado de la infección.^{13, 107,109}

Falck *et al* estudió una serie de 796 pacientes de consulta externa, en el que reportó que persistía la seropositividad a *C. pneumoniae* en 100 pacientes en los que prevalecieron títulos de IgA >1:128 por seis meses. Pero en realidad no encontró ningún resultado en cuanto al riesgo aterogénico.^{53,102}

Un estudio relativo a pacientes con EC, se encontró seropositividad significativa para IgA e IgG (6 contra 14% y 16% contra 31%).⁸⁵



Otros estudios han asociado el IAM en pacientes con anemia de células falciformes asociadas a diferentes patógenos, entre los cuales destaca la *C. pneumoniae*, seguido de *M. pneumoniae*, virus sincitial respiratorio y Parvovirus.^{142, 93}

Varios estudios han asociado detección directa de *C. pneumoniae* en cortes de endotelio arterial y tejido cardíaco, como válvulas estenóticas.¹²⁸ En un estudio se encontró que la seropositividad (IgA) se asociaba con mayor daño a tejido cardíaco (con mayor elevación a niveles de enzimas cardíacas).^{98, 150}

En países industrializados, el 10% de los niños que inician la escuela tienen seroconversión, el 25% a los 15 años y en adultos el 50%. Los anticuerpos van disminuyendo de manera progresiva después de la infección, el que persistan sugiere una infección crónica.^{5, 34, 109, 127, 124}

En un estudio reportado en el 2000 se demuestra un mayor porcentaje de seropositividad en pacientes con trombosis venosa profunda (80%) contra 30% de los sujetos controles.⁹⁵ Mazzoli mostró en un estudio con 29 pacientes con IAM y 79 controles mayor seropositividad de anti *C. pneumoniae* en el primer grupo con una diferencia significativa (89.65% contra 25%).^{51, 88}

Otros estudios

En un estudio sobre EC, se detectó PCR de *C. pneumoniae* en células mononucleares periféricas en el 26% de los pacientes, contra el 5% de pacientes sanos y anti *C. pneumoniae* en un 76% y en un 45% respectivamente.^{115, 105} En un estudio con enfermedad coronaria confirmada y voluntarios sanos se realizó DNA en células mononucleares y se detectó un 17 y 1% respectivamente, aunque en ninguno de los dos concordó con los títulos de anticuerpos. Aun falta el refinamiento de estas técnicas.^{139, 150}

Wong *et al* estudio la prevalencia de el DNA de *C. pneumoniae* DNA en leucocitos de pacientes referidos para angiografía coronaria. El resultado demostró que de los pacientes seropositivos el 9,1% con PCR positiva y de los seropositivos sólo el 6,6%. Maass *et al* reportó positividad de PCR muy parecida en pacientes con IAM y angina



inestable (26% y 28% respectivamente).^{33, 136} En un estudio de Suecia el DNA de *C. pneumoniae* muestra positividad hasta el 59% de los pacientes con EC confirmada.¹⁵¹

Zytlewski *et al*, en 1999 realizó un estudio sobre pacientes con trombosis en accesos de hemodiálisis, y en ninguno se pudo encontrar PCR para *C. pneumoniae*.¹⁵³

En cultivos se a reportado el 16% y en PCR hasta el 69% de *C. pneumoniae*, dentro de las placas de ateromatosis. Existen algunos datos que deben tomarse en cuenta al interpretar los resultados obtenidos con métodos directos:

- La mayor sensibilidad de la PCR con relación al cultivo, probablemente se deba a que existe infección persistente dentro de macrófagos (ya que el ADN de la bacteria muerta se degrada rápidamente) y a la dificultad para cultivar esta bacteria.⁷
- Existe relación directa entre inmunohistoquímica positiva y el grado de lesión histológica: el 86% de las muestras positivas estaban histológicamente muy lesionadas y 6% de los controles positivos en muestras, poco lesionadas. Esto no se ha demostrado con PCR.^{110, 135}
- Los falsos negativos de las pruebas directas pueden justificarse con base en los siguientes elementos: por el empleo de muestras mal seleccionadas; porque los estudios se hayan limitado a muestras de sujetos seropositivos; por la presencia de inhibidores de la PCR en los tejidos; y por la dificultad del cultivo. Para aumentar la rentabilidad en la detección de esta bacteria se podría investigar usando muestras de leucocitos.^{5, 34, 112}

En un estudio se detectó que el DNA de *C. pneumoniae* que el 29% de las pruebas de pacientes con seronegatividad previa se convertían a positivas después de la angioplastia, aunque sin una diferencia significativa con relación a otros factores, ellos sugieren una probable bacteremia posterior a la resorción de placas ateromatosas.¹⁵¹

Marcadores de inflamación

Los marcadores de inflamación como proteína C reactiva (CRP) y fibrinógeno, se han relacionado con EC y tienen un significado pronóstico: en un estudio se encontró una asociación fuerte entre estos y la seropositividad a *C. pneumoniae*. Sin embargo, en un



análisis multivariado, los factores de riesgo ya conocidos y títulos altos de IgG ($\geq 1:1,024$) fueron variables independientes.³¹ Esto sugiere que los marcadores inflamatorios no están asociados de manera independiente.^{24, 108}

Choussat *et al*, en el 2000, reportó la falta de relación entre marcadores inflamatorios (CRP, proteína serica de amiloide A, fibrinógeno, neopterina, procalcitonina, IL6), y seropositividad de anti-*C. pneumoniae*, *H. Pylori*,¹⁴² CMV, e IAM no Q.^{90, 26}

México

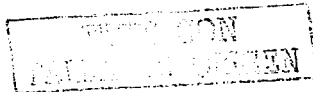
Las enfermedades cardiovasculares son un serio problema en México,^{76, 23} y es una de las tres primeras causas de morbimortalidad, con una tendencia al aumento.^{128, 52}

En México son escasos los estudios y no concluyentes en la demostración de la asociación de *C. pneumoniae*. Se realizó un estudio en Guanajuato en el 2000 el cual consistió en la comparación de serología de *C. pneumoniae* en pacientes con EC aguda y crónica sobre un total de 30 pacientes, en donde se evidenció que dicha serología fue mayor en los pacientes con enfermedad aguda que en los pacientes con enfermedad crónica (50% y 25% respectivamente) y mayor en los varones (70%) que en las mujeres (30%).¹²⁸

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cardiología, en 1997, se realizó un análisis sobre 16 especímenes de aorta⁶⁴ de individuos que fallecieron por cardiopatía isquémica. Se encontró positividad en dos placas con reacción positiva de inmunofluorescencia a *C. pneumoniae* (el 15%), llegando a cifras iguales a las reportadas en la literatura mundial.⁴²

En algunos estudios en población se reporta el 50% de seropositividad a *C. pneumoniae*. Sin embargo, desconocemos el número de seropositividad para población abierta en México.⁴

Modelos de infección en animales



En relación con los modelos de estudio en animales, se ha observado que en ratones son susceptibles a la infección y desarrollan AT, incluso tras la infección respiratoria. En contra a esto se reportó un estudio en el que en tejido de animales no había PCR de *C. pneumoniae*.¹⁶ La enfermedad se desarrolla más fácilmente si son alimentados con una dieta rica en colesterol.^{72, 77} Los modelos animales se han utilizado para evaluar la respuesta clínica al uso de antibióticos (macrólidos y tetraciclinas). En este sentido, los estudios en conejos y con azitromicina (AZ) no reflejan una reducción en la detección de la bacteria en las lesiones de AT.^{18, 120}

La infección de *C. pneumoniae* contribuye a disfunción endotelial, durante la cual, según se cree, se inicia un proceso aterogénico.^{103, 1, 40, 56} La inoculación en un ratón knockout con apolipoproteína E (que desarrollan lesiones AT espontáneas) con *C. pneumoniae*, se llega al resultado de disfunción endotelial con involucro evidente de la vía del óxido nítrico, aunque esto también está controvertido.^{55, 76, 79, 97} También las células endoteliales infectadas producen un incremento en el factor tisular, el cual también se ha asociado con trombosis. La *C. pneumoniae* se ha encontrado en placas, monocitos^{85, 59} y macrófagos. Las células endoteliales coronarias infectadas producen más IL-8 que los controles. Muchos estudios han confirmado la asociación de la infección con marcadores de inflamación, incluyendo procoagulantes (fibrinógeno, inhibidor 1 de activador de plasminógeno, prostaglandina, factor VII), proteína C reactiva, Citocinas (IL6, IL8, TNF alfa), quimiocinas (proteína quimiotáctica de monocitos 1), factor nuclear K B, moléculas de adhesión.^{14, 55}

En un estudio se encontró que la aplicación de *C. pneumoniae* intranasal se asocia con engrosamiento de la íntima de vasos coronarios.⁵⁵

Antibióticos

Cuatro clases de antibióticos tienen acción en contra de *C. pneumoniae*: quinolonas, macrólidos, tetraciclinas y antituberculosos (rifapentina y rifampicina). Los macrólidos,



además, tienen gran efecto anti-inflamatorio, afectan en la migración de células inflamatorias y en la producción de mediadores proinflamatorios, citocinas y superóxido por leucocitos activados.³ Los antibióticos pueden estabilizar la placa AT. La eritromicina⁶¹ aumenta la enzima óxido nítrico sintetasa y esta al igual que la roxitromicina (RX), disminuyen los efectos antioxidantes.¹⁴⁹ En un estudio *in vitro*, la AZ y la RX causan disminución importante en la migración transendotelial de neutrófilos y monocitos (parcialmente inhibiendo la IL-8 y la producción de proteína quimiotáctica de monocitos-1).

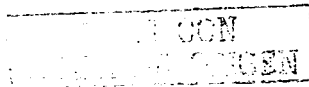
En otro estudio se evidenció la acción de RX con disminución en la acción celular, que sugiere que causa disminución en la capacidad de los macrófagos.⁵⁵

Un estudio retrospectivo sobre pacientes con IAM estudió el antecedente de antibioticoterapia contra *C. pneumoniae*. Los pacientes anteriormente tratados presentaron mejor tasa de sobrevida aunque con poca diferencia (10 y 11.1% con y sin tratamiento).^{89,113} Sin embargo, la exposición a cursos cortos de antibióticos no se ha podido relacionar con un número menor de eventos isquémicos en mayores de 65 años.⁷⁹

Algunos estudios sobre pacientes escogidos al azar, analizan el efecto de los macrólidos en la prevención secundaria del paciente con EC y seropositividad a *C. pneumoniae*, pero los resultados se contradicen.³⁴

Otros estudios realizados recientemente utilizaron RX contra placebo por 28 días de tratamiento, uno con un seguimiento de 2.7 años, en el que se observaron menos reintervenciones de cateterismo (20% contra 40%), con menos limitación física y regresión de placas ateromatosas, pero únicamente las placas suaves.¹⁴⁶ El otro trabajo, ISAR-3, por el contrario, mostró mayor reestenosis en el grupo tratado.⁵⁵

En el 2001, se demostró una eficacia en pacientes con neumonías por *C. pneumoniae* con Gatifloxacina,^{96,22,57} por lo que se piensa que este tratamiento es adecuado en caso de identificar este germen asociado con EC.^{56,57,41} En un estudio realizado (PROVE-IT) para examinar el papel de la *C. pneumoniae* y la EC evaluando la utilidad de la

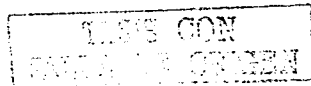


gatifloxacina para reducir eventos cardiovasculares a dos años y se encontró una reducción del 19% (estudio preliminar).^{10, 55} Un estudio por Robin *et al*, demostró la eficacia de este medicamento en comparación con otras floroquinolonas en cepas de *C. pneumoniae* y *trachomatis*.¹¹⁷

En un estudio, Gupta *et al*, administró un tratamiento con AZ por tres días a pacientes con IgG elevado.^{48, 47} El WIZARD^{35, 108} (*Weekly Intervention With Zithromax For Atherosclerosis And Its Related Disorders*), aplicado a 7724 pacientes, con un tratamiento con AZ por tres meses y un seguimiento de 2.5 años, no mostró una diferencia estadística, aunque un análisis posterior a seis meses de tratamiento mostró una reducción significativa en los eventos de IAM o en la muerte (hasta un 33%). El CROAATS (*Croatian Azitromycin In The Atherosclerosis Study*) analiza el efecto de tratamiento de AZ por tres ciclos de tres días, sin mostrar una mejoría clínica, pero aun sin datos concluyentes.^{55, 111}

Debe tomarse en cuenta, asimismo, el estudio de ACADEMIC⁵ (*Azitromycin In Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia pneumoniae*), relativo a pacientes con EC (IAM previo, bypass, o lesión mayor al 50% en una angioplastia). El tratamiento por tres meses no mostró cambios en el número de eventos, pero el tratamiento a 6 meses, mostró reducción en los mediadores de inflamación. Por su parte, han de tomarse en cuenta el ACES⁶² (*Azitromycin And Coronary Events Study*), aplicado a 4000 pacientes todavía sin resultados finales, y que sostuvo un tratamiento por un año; y el MARBLE (*Might Azitromycin Reduce Bypass Lists Events?*). Ninguno de los dos mostró resultados significativos estadísticamente.⁵⁵

Un estudio con tratamiento con AZ de 600 mg por 3 días o por 14 días, comparado con placebos, en el que se valoró la función de la arteria braquial, con y sin la acción de nitroglicerina, no mostró resultados significativos en ninguna de las dos mediciones.⁷⁴ Otro estudio en pacientes con IAM y Ac sostuvo un tratamiento con uno o dos ciclos de AZ (500 mg/día/3 días). Los pacientes tuvieron menos complicaciones cardiovasculares y tasas de IgG. Por otro lado, enfermos tratados con revascularización coronaria percutánea, recibieron AZ (500 mg/día/2 días y 250 mg/día/28 días) tuvieron una menor tasa de reestenosis.^{34, 53}



En síndromes coronarios agudos se realizó el estudio de AZACS ^{20, 21} (*Azithromycin in Acute Coronary Syndromes*) con 1439 pacientes, sin diferencia significativa.⁵⁵

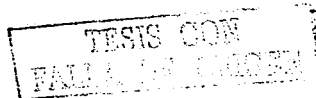
En el campo de los síndromes coronarios, se realizó otro estudio con RX, ROXIS ^{50, 51} (*Randomized Trial of Roxithromycin in Non Q wave Coronary Syndromes*). Aunque fué un estudio pequeño, mostró la disminución de CRP, y la disminución de niveles de Ac en función de los días de tratamiento.

CLARIFY (*Clarithromycin In Acute Coronary Syndrome Patients in Finland*) se aplicó en pacientes con IAM no-Q o angina inestable, mediante el uso de claritromicina o placebo por 85 días. ^{130, 37, 92} Transcurridos tres meses, no hubo diferencia significativa. Sin embargo al segundo coorte (con una media de 555 días) si hubo menos eventos en el grupo tratado.⁵⁵ En un estudio realizado sobre 148 pacientes con angina inestable o IAM no-Q, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia al primer corte durante el tratamiento (tasa de riesgo 0.54, IC_{95%} 0.25-1.14). Al final del seguimiento, los pacientes con tratamiento de claritromicina presentaron un EC ente 22% contra 36% del grupo de controles.¹⁰⁵

En STAMINA ⁷⁷ (*South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina*), se administró un tratamiento con amoxicilina o AZ, a 512 pacientes, con resultados favorables en cuanto a la sobrevida, pero no así respecto de la serología a *C. pneumoniae* o *H. pylori*. ^{133 134}

En relación con lo anterior, debe observarse como dato importante, que los antibióticos mencionados, fueron bactericidas en todos los tejidos. Sinislaio *et al* investigó el efecto de 4 meses de tratamiento a base de doxiciclina, ¹³³ sin poder evidenciar un efecto significativo con respecto a los marcadores serológicos en EC. Un estudio sobre pacientes elegidos al azar con EC y RX, reveló una mejoría clínica del 69% contra 25% de los no tratados.⁵⁵

Cabe resaltar, que los estudios realizados sobre seres humanos son controvertidos y no concluyentes. No se sabe si la falta de respuesta se deba a la ignorancia de esquema y



duración de tratamiento, por una falta de respuesta real, o por una falta de asociación. Además, resulta difícil esclarecer una asociación, pues la mejoría clínica no significa curación ni asociación directa. ¹¹⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La AT es una enfermedad importante a nivel mundial, y una de las primeras causas de morbimortalidad en nuestro país, que se ha asociado con múltiples factores. Sin embargo, todavía se presentan casos con procesos fisiopatológicos que no pueden explicarse con base en los factores ya conocidos. Por esto, se inició una postura de investigación para la relación de IAM con fenómenos inflamatorios, como los procesos infecciosos; y se ha puesto especial atención en múltiples gérmenes, entre los cuales destacan CMV,⁴³ *H. pylori*, *C. pneumoniae*.

En contra de esta fuerte hipótesis, hay que tomar en cuenta que:

- 1) Detectar la bacteria no implica que preceda a la aparición de AT;
- 2) *C. pneumoniae* se ha detectado en lugares en los que normalmente no existe AT, como la vena safena y la arteria mamaria interna.¹²⁸
- 3) Es posible que exista cierto grado de inespecificidad de los anticuerpos en su reactividad frente a los antígenos de los tejidos usados en la inmunohistoquímica.^{5,24}

La investigación de casos y controles resulta de gran importancia para poder identificar la relación entre el IAM y la infección de *C. pneumoniae* en la población mexicana, para permitir un enfoque adecuado de riesgo para el control, prevención y modificaciones de este factor y para poder hacer estudios posteriores de tratamiento o prevención en esta misma línea.

Preguntas

- ¿Esta la infección por *C. pneumoniae* asociada con IAM?
- ¿Tendría impacto la prevención de *C. pneumoniae*?
- ¿Que factores se asocian con la seropositividad de *C. pneumoniae*?
- ¿Que factores se asocian con IAM en nuestra población?
- ¿Cuál es el porcentaje de seropositividad para *C. pneumoniae* en nuestra población (tanto en pacientes sanos como en los pacientes con IAM)?



JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Se han encontrado múltiples factores de predisposición a IAM prevenibles y que se han modificado. Sin embargo, sigue siendo un problema grave de salud y en algunos de los casos no se presentan los factores descritos. Se han realizado muchos estudios controvertidos entorno a la relación entre IAM y *C. pneumoniae*; en nuestro país los pocos estudios no son concluyentes y desconocemos la realidad de los procesos de este fenómeno en nuestra población.^{129,136,137} Teniendo en cuenta, además, que IAM es un problema grave de salud en el Hospital ABC, se considera oportuno identificar la relación entre *C. pneumoniae* y dicha enfermedad, con el objeto de informar los resultados a los médicos que cargan con la responsabilidad de tomar decisiones tendientes a realizar estrategias de intervención hacia la prevención o tratamiento de la misma.

HIPOTESIS

Existe una relación entre la seropositividad a *C. pneumoniae* e IAM, que explica la formación de placas ateromatosas, y este resultado es más frecuente en comparación con sujetos sin enfermedad ateromatosa aguda.

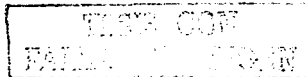
OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar la asociación entre la exposición a *C. pneumoniae* e IAM.

Objetivos específicos

1. Realizar una comparación entre la frecuencia de pacientes con IAM con seropositividad a *C. pneumoniae* y de pacientes controles.



2. Conocer la relación de otros factores de riesgo para IAM y la seropositividad a *C. pneumoniae*.
3. Evaluar la relación entre la seropositividad y un marcador de inflamación, como el fibrinógeno.
4. Hacer una relación entre los resultados de la escala de Framingham ²⁷ y la seropositividad a *C. pneumoniae*.
5. Identificar la frecuencia de la exposición a *C. pneumoniae* en pacientes con IAM, así como establecer la influencia de género y de edad en la expresión de esta relación.

METODOLOGÍA

Tipo de Investigación

Estudio transversal, comparativo, de casos y controles. Prolectivo y homodémico. Razón casos y controles 1:2.

Población

Se recolectaron de manera prospectiva los ingresos de adultos con IAM que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital ABC de marzo a agosto de 2003, a quienes se realizó una historia clínica y un examen clínico de rutina de ingreso al hospital. Estos mismo se realizó en pacientes que ingresaron a este Hospital por el mismo servicio y que no presentaron enfermedades ateroscleróticas (evento vascular cerebral isquémico, tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda, enfermedad carotídea).

Se revisó a todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de enfermedad cardiovascular aguda (infarto agudo al miocardio), y se verificó este diagnóstico por métodos ya reconocidos, como cambios electrocardiográficos, elevación enzimática, cuadro clínico, cateterismo cardíaco. Se recabaron los resultados de los estudios ya realizados a estos pacientes de laboratorios realizados para su propio beneficio (tomados previamente) básicos enzimáticos, de colesterol, triglicéridos y lipoproteína de alta densidad (HDL). De esta misma muestra, se analizó la serología IgA, IgM e IgG para *C. pneumoniae*. Respeto de los pacientes de control se realizó el mismo procedimiento.



Se obtuvieron los siguientes datos del expediente de cada paciente: la edad, el sexo, los antecedentes heredofamiliares para cardiopatía isquémica, las enfermedades previas como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HAS), dislipidemias, IAM previo, tabaquismo actual o suspendido hace menos de tres años, índice de masa corporal (IMC), alcoholismo, así como los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, HDL, fibrinógeno, escala de Framingham ²⁷ (Anexos del 1 al 5) y serología para *C. pneumoniae* IgA, IgG e IgM.

Por cada 10 años de edad los pacientes se fueron agrupando desde los 30 hasta los 90 años.

Criterios de selección

1.- Criterios de inclusión

a) Casos:

- Adultos mayores de 40 años en adelante
- Con diagnóstico de IAM confirmado, por medio de cuadro clínico, cambios electrocardiográficos, elevación enzimática y cateterismo cardíaco, que ingresen al hospital ABC de marzo a agosto del 2003.

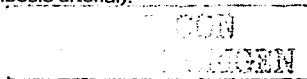
b) Controles:

- Adultos mayores de 40 años o mayores
- Sin diagnóstico de IAM, que ingresen al hospital ABC de marzo a agosto del 2003 el mismo día que el control.

2.- Criterios de exclusión.

a) Casos:

- Niños o adultos jóvenes. Pacientes respecto de los cuales no pueda realizarse el estudio de serología.
- Abandono del hospital por deseo del paciente.
- Cuadro neumónico agudo o reciente (en los últimos dos meses)
- Aquellos pacientes sin un diagnóstico de certeza de IAM.
- Pacientes que presenten otra enfermedad aterosclerosa aguda (evento vascular cerebral, trombosis venosa profunda o trombosis arterial).



b) Controles:

- Menores de 40 años. Pacientes a los cuales no pueda realizarse el estudio serológico.
- Abandono del hospital por deseo del paciente.
- Cuadro neumónico agudo o reciente (en los últimos dos meses). Pacientes que presenten alguna enfermedad aterosclerosa aguda (IAM, evento vascular cerebral, trombosis venosa profunda o trombosis arterial).

Tiempo

La recolección de estudios se realizó de marzo a agosto del 2003.

Lugar

El estudio se realizó en el Hospital ABC, Ciudad de México.

Muestreo

Para la selección de casos se consideró la totalidad de los pacientes que en el momento de estudio ingresaron al servicio de urgencias del Hospital ABC, ya sea con el diagnóstico de IAM, o bien, que este diagnóstico se haya emitido y confirmado durante su estancia, por medio de electrocardiograma, elevación de enzimas cardíacas o cateterismo cardíaco.

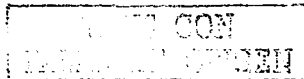
En la selección de los controles se procedió a seleccionar pacientes que hubieran ingresado los mismos días y que estuvieran en urgencias del Hospital.

Cálculo de tamaño muestral

Para el cálculo de la muestra, se utilizó el programa EPI-INFO versión 6, arrojando un tamaño muestral de 40 casos y 80 controles.

Esto se calculó en base a los siguientes datos:

- En los tres años anteriores, en el Hospital ABC, se encontró el diagnóstico de IAM o síndrome coronario agudo, un total de 141 pacientes en el año 2000, 111 en 2001, 122 en el 2002.



- La bibliografía utilizada muestra una seropositividad para IgG en pacientes controles de 16 % y en pacientes de 31%^{86,103}
- La confiabilidad en este estudio se manejo del 95%, el poder de la prueba en 80% y la razón de momios esperada fue de 3.

Variables

Dependiente: nuestra variable fue la presencia de IAM que fue diagnosticada al ingreso o durante la estancia del paciente en el Hospital ABC. Esto se realizó con métodos auxiliares como electrocardiograma, enzimas cardíacas y cateterismo cardíaco.

La variable independiente principal fue la seropositividad a IgG, IgM e IgA de *C. pneumoniae*.

Las otras variables independientes secundarias fueron: sexo, edad, tabaquismo, dislipidemias, HAS, diabetes mellitus, escala de Framingham²⁷, fibrinógeno. (Anexo 6)

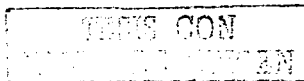
Métodos diagnósticos

Se realizó una detección de anticuerpos anti-*C. pneumoniae* IgA, IgG e IgM con un estudio de inmunoensayo, en el laboratorio de Quest en Estados Unidos; los microtítulos se realizaron con fragmentos lipopolisacáridos (LPS) específicos.²⁸ El sustrato fue incubado con 2.2 aminoácidos y 3 etil benzitiazolina; la reacción fue detenida para leerse a 405 a 410 nm. Se utilizaron las mismas muestras en el mismo laboratorio para todos los pacientes, con los criterios mundialmente estandarizados.^{51, 68,45, 60,63}

Estudios de serología

Se recolectaron muestras de sangre y se tomaron pruebas inmunológicas de reactividad para *C. pneumoniae*. Los IgG específicos fueron cuantificados con inmunofluorescencia indirecta (Labsystems OY, Helsinki, Finland).¹²³ Títulos de IgG $\geq 1:16$ se consideraron positivos y $\geq 1:128$ fueron considerados como muy elevados, de acuerdo con reportes previos.^{10,106}

Se correlacionó la seropositividad con los niveles de perfil lipídico (colesterol, triglicéridos, lipoproteína), la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC)¹¹⁸ (Anexo 7)



Del muestreo de *C. pneumoniae* se tomaron como negativas con variable de regresión codificada con dicotomía (punto de corte IgM de 16, IgA de 16 e IgG de 32). Los casos de ausencia de Ac de *C. pneumoniae* se excluyeron (títulos = 0). Se ingresaron como variables ordinales y estratificadas los títulos de *C. pneumoniae* 16, 32, 64, 128, 256, 512, 1024, y 2048. Para evaluar una asociación posible lineal entre EC y *C. pneumoniae*, se clasificaron los títulos de IgA en seropositividad leve (entre 16 y 128), y seropositividad alta (mayor a 256); asimismo, se clasificaron los títulos para IgG en seropositividad leve (entre 32 y 256), y alta (mayor de 512).^{49,74}

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

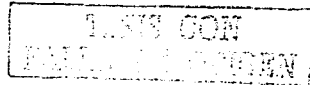
En el análisis multivariado se empleó la regresión logística para estimar la probabilidad de que ocurra cierto evento (IAM), dados los valores de un conjunto de variables predictoras, la cual se realiza mediante la siguiente expresión:

1. Codificación.
2. Tabulación
3. Aplicación de técnica estadística

La información obtenida se procesó en sistemas automatizados mediante el empleo de una computadora, utilizando los siguientes elementos de software: Excel del Office 2000, Microsoft Word del Office 2000 y SPSS. Se ingresaron en el estudio en la hoja de Excel datos de laboratorio y de la historia clínica (Anexo 8).

Se utilizó el porcentaje como medida de resumen para variables cualitativas. Los resultados se expusieron en tablas de contingencia de doble entrada. Se realizó una detallada descripción de cada resultado, interrelacionando los mismos y comparándolos con la literatura revisada; posteriormente se integraron mediante un proceso de síntesis, y se emitieron juicios que se presentan como conclusiones y recomendaciones. Para el análisis de los datos se utilizaron las siguientes restricciones y reglas de decisión: evaluación de la fuerza de la asociación mediante el cálculo de la RM mediante la fórmula:

$$RM = \frac{a \times d}{b \times c}$$



Donde:

- a. Número de casos con el factor presente.
- b. Número de casos de controles con el factor presente.
- c. Número de casos con factor ausente.
- d. Número de controles con el factor ausente.

El resultado de la RM expresa el número de veces en las que se presenta una mayor probabilidad de la ocurrencia de la enfermedad (IAM) en presencia del factor (*C. pneumoniae*), que en su ausencia, por lo que se tendrá en cuenta, en la medida que sea mayor que la unidad y mientras más se aleje de este valor.

Razón etiológica de riesgo (RER):

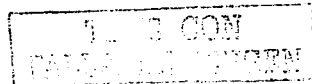
Se utilizó para determinar el efecto de la prevención de los diferentes factores de riesgo en IAM. Cuando el mismo reporta un resultado $p < 0.05$, se interpreta como que el efecto del factor de riesgo sobre la ocurrencia de la enfermedad y se realiza la razón etiológica de riesgo y se analiza los resultados.

$$RER = \frac{RM-1}{RM} \times 100$$

Este resultado se reporta como porcentaje potencial de modificación del IAM.

RECURSOS

- Humanos: Los pacientes que ingresaron al servicio del Hospital ABC.
- Materiales: Se realizaron los estudios en el laboratorio médico del Hospital ABC por medio de la técnica utilizada para la identificación de la serología.
- Financieros: Se solicitó apoyo económico por parte del laboratorio clínico para la realización del estudio serológico de los pacientes controles.



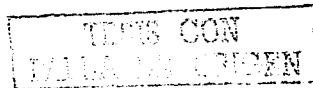
- **Institucionales:** El estudio se realizará en el Hospital ABC. Se requiere recurrir a la información obtenida en otras instituciones, así como de la biblioteca del Instituto Nacional de Nutrición y la del Instituto nacional de Cardiología.

ASPECTOS ÉTICOS

No hay alteración en este aspecto ya que únicamente se hacen pruebas serológicas a pacientes a los que se tomó muestra para otros estudios y en beneficio del paciente.

No se utiliza tratamientos de experimentación.

Se presentó el protocolo al Comité de Ética del Hospital ABC, y fue aceptado.



RESULTADOS

Desde Abril de 2003 hasta octubre del mismo año, se reportaron 43 episodios de IAM. De estos se excluyeron 3 por no completar criterios diagnósticos. Se realizaron monitoreos de anticuerpos mediante técnicas estandarizadas realizadas en el momento de ingreso del paciente. Además, se formó una base de datos de los pacientes con base en la historia clínica, la exploración física y los hallazgos electrocardiográficos del paciente.

Tabla 1. Características demográficas de pacientes y controles

Características	Pacientes IAM	con Controles	Total
Número de sujetos	40	80	120
Edad	40 a 86	40 a 82 (64±9)	40 a 86 (64±10.4)
40 - 49	6 (15%)	5 (6.25%)	11 (9.1%)
50 - 59	9 (22.8%)	16 (20%)	25 (20.83%)
60 - 69	12 (30%)	41 (51.25%)	53 (44.16%)
70 - 79	7 (17.5%)	16 (20%)	23 (19.16%)
> 80	6 (15%)	2 (2.5%)	8 (6.66%)
Sexo			
Masculino	8 (20%)	60 (75%)	92 (76.7%)
Femenino	32 (80%)	20 (25%)	28 (23.3%)
Obesidad	9 (22.5%)*	5 (6.25%)	14 (11.7%)
Diabetes mellitus	12 (30)*	8 (10%)	16 (13.3%)
Hipertensión arterial	25 (62.5%)*	10 (12.5%)	35 (29.2%)
Dislipidemias	3 (7.5%)*	17 (21.25%)	20 (16.7%)
IAM previo	13 (32.5%)*	2 (2.55%)	15 (12.5%)
AHF	5 (12.5%)*	8 (10%)	13 (10.8%)
Tabaquismo	11 (27.5%)*	25 (31.25%)	36 (30%)
Framingham (% de riesgo a 2 años)			
Sin riesgo	4 (10%)	6 (7.5%)	10 (8.3%)
De 1 a 10%	18 (45)	65 (81.25%)	83 (69.2%)
11 a 20%	17 (42.5%)*	9 (11.25%)	26 (21.7%)
mas de 20%	1 (2.5%)	1 (1.25%)	2 (1.6%)
Fibrinógeno elevado	15 (37.5%)*	7 (8.75%)	22 (18.3%)

* Diferencia significativa entre los grupos con una p < 0.05

Al analizar la distribución por grupos de edades, observamos que las edades de los pacientes en el grupo de casos de estudio oscilaban entre los 40 y los 86 años, mientras que los pacientes del grupo de controles estuvieron comprendidos entre los 40 y los 82. De entre todos los pacientes, el grupo de edad que mas predominó fue el grupo 3 (entre 60 a 69 años). En ambos grupos predominó el sexo masculino y no hubo diferencia significativa entre casos y controles. (Tabla 1)

Se encontraron diferencias significativas entre casos y controles en obesidad, DM, HAS, dislipidemias, IAM previo, tabaquismo, Framingham elevado y fibrinógeno elevado (Anexo 9 y 10).

Se encontraron niveles altos de IgG con una razón de momios mayor de tres (esperada en nuestro estudio) y los títulos de IgA fueron positivos y significativos aunque con una RM de 1.86. Únicamente (tabla 2). Sin embargo, en IgM se puede describir una seropositividad en tres pacientes, 2 de los pacientes con IAM (5%) y 1 en pacientes controles (1.25%).

Tabla 2. Asociación de seropositividad de *C.pneumoniae* con enfermedad coronaria.

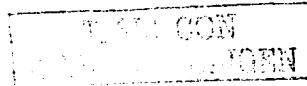
	IAM	Controles	RM	IC
IgG positivo**	38	44	15.55	3.32-100.07*
IgG negativo	2	36		
IgA positivo**	26	34	1.86	1.08-3.19
IgA negativo	14	46		
IgM positivo	2	1	NS	
IgM negativo	38	79		

* Intervalo de confianza amplio por tamaño de muestra

IAM= Infarto agudo del miocardio; RM= razón de momios; IC= intervalo de confianza; NS = no significativo

** Diferencia significativa entre los grupos con una $p < 0.05$

En la estratificación de niveles de las inmunoglobulinas se encontró mayor seropositividad en los pacientes con IAM. También se evidencia una diferencia en la escala de



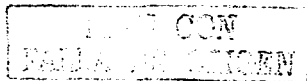
Framingham. No se encontraron diferencias al tomar en cuenta los demás factores.
(Tabla 3)

Tabla 3. Asociación de seropositividad estratificada a *C. pneumoniae* con factores estudiados

Factor	IgA <1:16	IgA 1:16-128	IgA >256	IgG <1:32	IgG 1:32-256	IgG >1:512
IAM presente	14 (35%)	23 (57.5%)	3 (7.5%)*	2 (25%)	33 (82.5%)*	5 (12.5%)*
Controles	46 (57.5%)	33 (41.25%)	1 (1.25%)	36 (45%)	39 (48.75%)	5 (6.25%)
Obesidad	9 (64.28%)	3 (21.42%)	2 (14.28%)	6 (42.85%)	6 (42.85%)	2 (14.28%)
Sin Obesidad	51 (48.11%)*	53 (50%)	2 (1.89%)	32 (30.18%)*	66 (62.26%)	8 (7.54%)
DM	3 (18.75%)	13 (81.25%)*	0 (0%)	1 (6.25%)	13 (81.25%)	2 (12.5%)
Sin DM	57 (54.8%)	43 (41.34%)	4 (3.84%)	37 (35.57%)	59 (56.73%)	8 (7.69%)*
HAS	12 (34.28%)	21 (35.6%)	2 (5.71%)	4 (11.42%)	30 (35.71%)	1 (2.85%)
Sin HAS	48 (56.47%)	35 (41.17%)	2 (2.39%)	34 (40%)	42 (49.41%)	9 (10.58%)
Dislipidemia	7 (35%)	13 (65%)			19 (95%)*	1 (5%)
Sin dislipidemia	53 (53%)	43 (43%)	4 (4%)	38 (38%)	53 (53%)	9 (9%)
Tabaquismo	45 (53.57%)	37 (44.04%)	2 (2.38%)	34 (40.47%)	44 (52.38%)	6 (7.14%)
Sin Tabaquismo	15 (41.66%)	19 (52.77%)	2 (5.55%)	4 (11.11%)	28 (77.77%)	4 (11.11%)
IAM previo	5 (33.33%)	10 (66.66%)			12 (80%)	3 (20%)
Sin IAM previo	55 (52.38%)	46 (43.8%)	4 (3.8%)	38 (36.19%)	60 (57.14%)	7 (6.66%)
AHF	9 (69.23%)	4 (30.76%)		2 (15.3%)	9 (69.23%)	2 (15.3%)
Sin AHF	51 (47.66%)	52 (48.59%)	4 (3.73%)	36 (33.64%)	63 (58.87%)	8 (7.47%)
Framingham	55 (50%)	40 (46.36%)	4 (3.63%)	36 (32.7%)	64 (58.18%)	10 (9%)*
Framingham nulo	5 (50%)	5 (50%)		2 (20%)	8 (80%)	
Fibrinógeno elevado	13 (59.09%)	7 (31.81%)	2 (9%)	2 (9%)	16 (72.72%)*	4 (4.5%)
Fibrinógeno normal	47 (47.95%)	49 (50%)	2 (2%)	36 (36.73%)	56 (57.14%)	6 (6.12%)

*Diferencia significativa entre los grupos con una $p < 0.05$

No hubo diferencia entre sexos y seropositividad a *C. pneumoniae*. Entre las edades fueron significativos en el primer, cuarto y quinto grupo para IgG, y el quinto grupo con IgA; sin embargo, no se puede concluir que a mayor edad la serología sea mayor o viceversa. Para los serotipos de IgG e IgA fueron significativos DM, HAS, dislipidemia, y la escala de Framingham entre 11 y 20 % y mayor de 20. En la cuantificación del fibrinógeno, la presencia de tabaquismo y el antecedente familiar de cardiopatía fueron



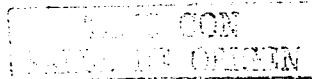
significativos para la seropositividad de IgG. En la medición de IgM no se puede encontrar ningún valor significativo a la positividad. (tabla 4)

Tabla 4. Características de sujetos por la seropositividad.

Característica	IgA + (%)	IgA - (%)	IgG+ (%)	IgG- (%)	IgM+ (%)**	IgM- (%)	Total
Sexo							
Femenino	16 (57.14)	12 (42.85)	21 (75)	7 (25)	1 (3.57)	96.42)	28
Masculino	44 (47.82)	48 (52.17)	61 (66.3)	31 (33.69)	2 (2.17)	90 (97.82)	92
Edad							
40-49	6 (54.5)	5 (45.5)	10 (90.9)*	1 (9.09)		11 (100)	11
50-59	10 (40)	15 (60)	15 (60)	10 (40)		25 (100)	25
60-69	24 (47.05)	27 (52.9)	29 (56.8)	22 (43.1)	1 (1.96)	50 (98.0)	51
70-79	13 (56.5)	10 (43.4)	23 (82.6)*	4 (17.39)	1 (4.34)	93.7)	23
>80	7 (70)*	3 (30)	9 (90)*	1 (10)	1 (10)	9 (90)	10
Obesidad	5 (35.71)	9 (64.28)	8 (57.14)	6 (42.85)	1 (7.14)	92.8)	14
Diabetes	13 (81.2)*	3 (18.75)	15 (93.7)*	1 (6.25)	1 (6.25)	93.7)	16
Hipertensión	23 (65.7)*	12 (34.2)	31 (88.5)*	4 (11.4)	1 (2.85)	97.1)	35
Dislipidemia	13 (65)*	7 (35)	20 (100)*		01 (5)	19 (95)	20
IAM Previo	10 (66.6)*	5 (33.33)	15 (100)*		01 (6.66)	93.3)	15
AHF	4 (30.76)	9 (69.23)	11 (84.6)*	3 (15.38)	1 (7.69)	92.3)	13
Tabaquismo	21 (58.33)	15 (41.66)	32 (88.8)*	4 (11.11)	1 (2.77)	35 (97.22)	36
Framingham, riesgo a 2 años							
Cero	5 (50)	5 (50)	8 (80)*	2 (20)		10 (100)	10
1-10%	39 (46.98)	44 (53.01)	50 (60.24)	33 (39.75)	1 (1.2)	82 (98.8)	83
11-20%	25 (96.16)*	1 (3.84)	23 (88.46)*	3 (11.53)	2 (7.69)	24 (92.3)	26
>21%	1 (100)*		1 (100)*			1 (100)	1
Fibrinógeno	9 (40.9)	13 (59.09)	20 (90.9)*	2 (9.09)	1 (4.54)	21 (95.45)	22

* Diferencia significativa entre los grupos con una $p < 0.05$

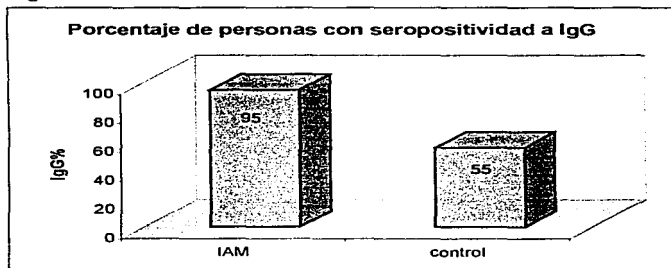
** Valores no analizables por número de muestra



Se presentó con diferencia significativa para IAM, la presencia de antecedente familiar a cardiopatía isquémica, el antecedente personal de tabaquismo y antecedente patológico de obesidad, DM, HAS, dislipidemia e IAM previo, así como la seropositividad a IgG. (tabla 4). (Anexo 11)

Se encontraron niveles altos de IgG *C. pneumoniae* en el 95% de los casos con IAM comparado con el 89% de los pacientes con IAM en la mayoría de los estudios y en el 55% de los controles contra el 33% de los reportes previos, con una p significativa y con una RM elevada. Para IgA fue 65% en el grupo con IAM (contra 51% en estudios previos), 42% en el grupo control (comparado contra un 14% de los reportes) ($P = .01$).

Figura 4.



Análisis de asociación

Al realizar el análisis de asociación a través de la RM, se demostró en este estudio cómo en nuestra población sí puede ser un factor de riesgo para IAM, con una RM alta para la seropositividad a IgG, e IgA (tabla 5). La seropositividad en la población general a IgG fue de 55% (44/80) y en los pacientes con IAM fue de 95%, mayor que en los estudios previos. Para IgA fue de 42% (34 pacientes) y 65% (26 pacientes), respectivamente. Además, se observó que otros factores estudiados se comportan como riesgo para IAM: tener antecedente de obesidad (RM 4.35, IC 95% 1.20-16.47), DM (RM 8.14, IC 95% 2.18-33.01), HAS (RM 11.67, IC 95% 4.26-32.89), Dislipidemia (RM 18.97, IC 95% 4.63-90.04), IAM previo (RM 18.78, IC 95% 3.65-129.35), antecedentes hereditarios (RM 3.75, IC

95% 1.01-14.49), tabaquismo (RM 10.45, IC 95% 3.89-28.78); todos estos son factores ya conocidos como importantes e independientes; sin embargo, y como se ha demostrado mediante múltiples estudios, entre ellos el estudio Framingham, estos factores son sumatorios. (Tabla 5)

Tabla 5. Asociación de factores de riesgo y enfermedad coronaria.

Factor de Riesgo	RM	IC
IgA positivo**	1.86	1.08 - 3.19
AHF**	3.75	1.01-14.49
Obesidad**	4.35	1.20-16.47
Diabetes Mellitus**	8.14	2.18-33.01
Tabaquismo**	10.45	3.89-28.78
Hipertensión arterial**	11.67	4.26-32.89
IgG positivo**	15.55	3.32 - 100.07*
IAM previo**	18.78	3.65-129.35*
Dislipidemias**	18.97	4.63-90.04*

IAM= Infarto agudo del miocardio; RM= razón de momios;
IC= intervalo de confianza

* Intervalo de confianza amplio por tamaño de muestra

** Diferencia significativa entre los grupos con una $p < 0.05$

Fracción etiológica poblacional

Se calculó la fracción etiológica poblacional con el objeto de analizar sobre qué factores se obtendría mayor impacto en las medidas de prevención del IAM. Según este estudio, y respecto de los factores evaluados prevenibles, podría obtenerse un gran porcentaje en la reducción de la enfermedad si se modifica la dislipidemia, hipertensión, seropositividad de IgG de *C. pneumoniae*, y DM. (Tabla 6)

Tabla 6. FEP de factores significativos por RM

Variables	FEP (%)
Dislipidemias	94.72
IgG positivo	93.56
Hipertensión Arterial	91.43
Tabaquismo	90.25
Diabetes Mellitus	87.71
Obesidad	77.01
IgA positivo	46.23

FEP = fracción etiológica poblacional



DISCUSIÓN

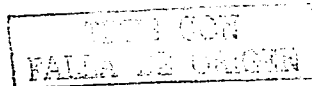
El estudio de la patogénesis de enfermedad coronaria se ha explicado recientemente por otros aspectos, entre los cuales se ha sospechado de infecciones, dentro de estas la *Chlamydia pneumoniae*. Sin embargo, los resultados son controversiales. Recientemente la *C. pneumoniae* se ha podido aislar de algunos tejidos con enfermedad aterosclerosa. Esto probablemente respalde la asociación de la infección con el desarrollo de la enfermedad coronaria, sin embargo en otros estudios esto no se sostiene.

En nuestro país desconocemos la prevalencia de seropositividad a *C. pneumoniae* lo que dificulta la posibilidad de realizar conclusiones significativas en la población estudiada. Documentamos una alta seropositividad a IgA como ya ha sido descrito en la literatura norteamericana. Por otro lado los niveles de IgG fueron mayores a lo reportado con una alta RM.¹⁹

No hay estudios reportados en nuestro país que nos permitan buscar una relación general con *C. pneumoniae*; además, el presente es el primer estudio que se realiza al respecto en nuestra Institución.

La habilidad de diferentes organismos para causar infecciones crónicas se han relacionado con las enfermedades coronarias. La *C. pneumoniae* puede incluso participar en uno de estos eventos por medio de la multiplicación en células endoteliales y macrófagos. La presencia de complejos inmunes que contienen las bacterias pueden sugerir que la infección por *C. pneumoniae* ingresa a la circulación y puede permanecer intravascular.

El presente trabajo trata de evaluar a los pacientes de nuestro medio para poder evidenciar la asociación de la seropositividad a *C. pneumoniae* con la enfermedad coronaria. Encontramos una mayor incidencia de seropositividad en los pacientes con enfermedad coronaria que en los pacientes sanos, mucho más significativa para IgG que IgA. Esto se puede explicar si se toma en cuenta que la probable fisiopatología de esta asociación consiste en que la infección de *C. pneumoniae* sea crónica. Los casos de seropositividad a IgA pueden explicarse sobre la base de una infección crónica agudizada



o por una reacción cruzada entre estos dos anticuerpos. No encontramos diferencia significativa con IgM con la razón de momios. En los casos de pacientes con IgM positiva, la seropositividad probablemente sólo se deba a una reinfección sobrepuesta de esta bacteria. Lo que nuevamente apoya la teoría de una infección crónica como la etiopatogénesis entre *C. pneumoniae* y AT

Los resultados encontrados nos llevan a pensar que la población de este país probablemente tenga mayor prevalencia de seropositividad que en otros países, ya que las seropositividades reportadas en otros estudios eran menores en todos los grupos que lo evidenciado en este estudio. Habrá que recordar que la *C. pneumoniae* es más frecuente en países tropicales y por ende seguramente la frecuencia de infección en nuestro país es mayor.

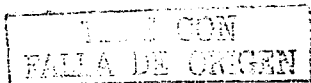
En nuestro estudio se puede respaldar la asociación de la injerencia de *C. pneumoniae* en la patogénesis de IAM. Si se encontró una asociación de los factores de riesgo (DM, HAS, dislipidemia, obesidad, IAM previo y tabaquismo) con la positividad de IgG e IgA, por lo que creemos que la infección crónica es un factor agregado a la enfermedad AT.

Otro factor importante es que en pacientes con IAM presentaron no sólo niveles positivos a inmunoglobulina G y A, sino que también se encontró mayor porcentaje de pacientes con niveles elevados de estas dos.

Nuestros datos en dos pacientes sugieren una infección aguda sobre impuesta en una crónica o una infección latente que puede ser el gatillo para enfermedad coronaria.

Se encontró una diferencia con IgG y los niveles elevados de fibrinógeno, lo que nos habla que este se puede relacionar de manera directa con un factor de reactante aguda. Para esto se deben de realizar mas estudios con niveles de proteína C reactiva de alta especificidad.

Los pacientes analizados y el grupo de control fueron clasificados en subgrupos iguales en edad, lo cual nos permite descartar la hipótesis de que la seropositividad se deba a la desproporción de edades en los estudios. Además es importante recalcar que el factor de seropositividad de IgG tiene una RM muy parecida a los factores de riesgo ya conocidos anteriormente.



Como ya se expuso anteriormente, la tasa de respuesta a IgG e IgA, en general, fue muy alta. Esto puede indicar el riesgo de la exposición a esta infección en México. Además, es interesante observar que estos resultados podrían ayudar a explicar la razón por la cual, en nuestro país, la enfermedad coronaria tiene una alta prevalencia.

Se encontró una relación entre DM y la seropositividad a *C. pneumoniae*. Esto probablemente nos indique la susceptibilidad de los pacientes con DM a padecer enfermedades infecciosas crónicas, y además, que tienen mayor susceptibilidad a EC. En pacientes con HAS también se encontró significancia en la seropositividad, y no sabemos si esto se debe a que el daño endotelial causado por la hipertensión aumente la susceptibilidad a este tipo de infecciones.

A diferencia de los estudios previos, no encontramos una diferencia significativa entre la seropositividad y el género masculino o el grupo de edad.

Se ha sugerido en algunos de los estudios una relación directa con la positividad de inmunoglobulinas de *C. pneumoniae* y el tabaquismo. Nosotros, únicamente, lo encontramos significativo con los niveles de IgG,^{12, 54} pero probablemente esto sea un confusor, como ya se ha descrito en otros estudios, ya que en IgM solo el 2% fue positivo y en IgA el 58%.^{101,66}

En este estudio, se relacionaron los niveles altos de seropositividad a IgG e IgA y el porcentaje elevado de la escala de Framingham con la significancia estadística.

Encontramos que para la prevención del IAM, los tres factores modificables más importantes epidemiológicamente, son: dislipidemias, seropositividad de IgG a *C. pneumoniae* e hipertensión arterial.

Una de las limitaciones en los estudios de AT consiste en la dificultad de encontrar el significado de la presencia de un factor como algo independiente. Una de las propuestas en este estudio podría ser limitar nuestro grupo control a pacientes sin enfermedad AT evidente. Aunque aun no se ha encontrado el estudio de elección para esto, los estudios sugeridos son los que se refieren a proteína C reactiva de alta especificidad y a TAC de coronarias para detectar la calcificación.² Sin embargo, la realización de estos estudios habría aumentado el costo de nuestra investigación, lo cual no fue posible fundamentar.

Otra de las limitaciones en los estudios de *C. pneumoniae* con la asociación de IAM, consiste en el difícil diagnóstico. Como ya se expuso anteriormente, se trata de un microorganismo intracelular y además es una enfermedad crónica, lo que dificulta el diagnóstico y pone en evidencia los resultados tan diferentes en los estudios realizados.

Una sugerencia para otros estudios posteriores, para respaldar esta asociación, consiste en el seguimiento a los pacientes con seropositividad para ver cuantos de ellos tienen IAM. Además, puede hacerse el seguimiento de pacientes con enfermedad aguda con *C. pneumoniae* sintomática. Sin embargo, para estos estudios se requiere mayor tiempo y financiamiento.

En cuanto a los estudios de tratamiento del IAM y *C. pneumoniae*, los resultados están también muy controvertidos. Esto quizá pueda explicarse por varias razones. Los estudios en los que se encuentran resultados favorecedores tienen tratamiento y seguimiento mas largos.^{3, 5, 130, 134, 152} Sin embargo hay estudios a largo plazo que no demuestran mejoría. Un estudio que nos puede ayudar en esta línea consiste en realizar serología de *C. pneumoniae*, previo y posterior (de manera temprana y de manera tardía) al tratamiento, ya que la falta de respuesta puede deberse a reinfección. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que otro efecto que puede contribuir a la falla del tratamiento es que la enfermedad AT es multifactorial, y el tratamiento aplicado únicamente a un factor puede ser insuficiente para modificar la historia natural de la enfermedad.

El efecto de la *C. pneumoniae* probablemente se deba a un efecto inflamatorio: en algunos de los estudios se ha descrito una relación de la seropositividad en pacientes con EC, con la elevación de los marcadores de inflamación, como en nuestro estudio con el fibrinógeno. El fenofibrato tiene un efecto reductor en los niveles plasmáticos de marcadores de inflamación (CRP, IL6 y COX-2) e inhibe la transformación de los monocitos – macrófagos.⁶⁵ En un estudio reportado, se encontró, después del tratamiento con fenofibrato por tres semanas, una reducción no sólo de niveles de colesterol, sino también en los niveles de anticuerpos IgG e IgA y negativización de IgM



anti *C. pneumoniae*.⁸⁷ Esto además se apoya por el resultado de nuestro estudio de la asociación entre dislipidemias y seropositividad en referencia a la prevención del IAM.

Encontrar a la bacteria en la escena del crimen no significa que sea la causa. Es nuestra tarea seguir investigando para descartar la posibilidad de tratar la AT con antimicrobianos y dirigir esfuerzos hacia la prevención. Es importantísimo definir la asociación con un agente infeccioso para la formación de esta enfermedad tan frecuente. Probablemente el efecto potencial de la *C. pneumoniae* en relación a la enfermedad arterogénica se encuentra relacionada a la aceleración de la enfermedad.



CONCLUSIONES

- Se confirma la existencia de factores de riesgo ya conocidos y bien descritos en la literatura mundial como antecedentes heredofamiliares, tabaquismo, antecedente de enfermedades (DM, HAS, dislipidemia, obesidad, IAM previo).
- Apoyamos nuevos factores asociados significativamente con el riesgo de IAM: la seropositividad de IgG.
- La seropositividad en nuestra población a IgG fue mayor que en otras poblaciones



BIBLIOGRAFÍA

1. Aalto-Setälä K, Laitinen K, Erkkilä L, et al. *Chlamydia pneumoniae* does not increase atherosclerosis in the aortic root of apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:578-84.
2. Aceti A, Mazzacurati G, Amendolea M, Pennica A, Zechini B, Trappolini M. *Relation of C reactive protein to cardiovascular risk factors. H pylori and Chlamydia pneumoniae infection may account for most acute coronary syndromes*. *BMJ* 1996; 313 (7054) 428-9
3. Als-Nielsen B, Gluud C. *Antibiotics for secondary prevention of coronary heart disease*. Protocolo The Cochrane Library, Issue 1, 2003 Oxford
4. Als-Nielsen B, Gluud C. *Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events?* *JAMA* 2003; 290(7) 921-8.
5. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, Allen A, Trehan S, Nielson C. *Randomized secondary prevention trial of azithromycin in coronary artery disease. Elimination of Myocardial infection with Chlamydia (ACADEMIC) study*. *Circulation* 1999;99 (12): 1540-7
6. *Antibiotics with activity against Chlamydia pneumoniae do not reduce the risk of myocardial infarction in the general population*. Evidence-based Cardiovasc Med Vol 6 (4), 2002.
7. Apfalter P, Blasi F, Boman J, et al. *Multicenter comparison trial of DNA extraction methods and PCR assays for detection of Chlamydia pneumoniae in endarterectomy specimens*. *J Clin Microbiol* 2001;39:519-2
8. Armstrong D, Cohen J. *Infectious Disease*. Ed Mosby. 1999. 8.25.1-8
9. Ashkenazi H, Rudensky B, Paz E, Raveh D, Balkin A, Tzivoni D, Yinnon AM. *Incidence of immunoglobulin G antibodies to Ch pneumoniae in acute myocardial infarction patients* *Isr Med Assoc J* 2001; 3(11):818-21.
10. Bachmaier K, Neu N, de la Maza LM, et al. *Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry*. *Science* 1999;283:1335-9.
11. Bennedsen M, Bertheisen L, Lind I. *Performance of three microimmunofluorescence assays for detection of Chlamydia pneumoniae immunoglobulin M, G, and A antibodies*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;8:833-9.
12. Blasi F, cosentini R, Raccaneli R, Massari FM, Arosio C, Tarsia P, Allegra L. *A possible association of Chlamydia pneumoniae infection and acute myocardial infarction in patients younger than 65 years of age*. *Chest* 1997; 112(2):309-12
13. Bloemenkamp DG, Mali WT, Visseren J, 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.
14. Boman J, Söderberg S, Forsberg J, et al. *High prevalence of Chlamydia pneumoniae DNA in peripheral blood mononuclear cells in patients with cardiovascular disease and in middle-aged blood donors*. *J Infect Dis* 1998;178:274-7.
15. Brian Y. L. Wong MDa Judy Gnarpe PhDa Koon K. Teo MBb E. Magnus Ohman MDc Connie Prosser PhDa W. Brian Gibler MDd Anatoly Langer MDe Wei-Ching Chang PhDa Paul W. Armstrong MD Does chronic Chlamydia pneumoniae infection increase the risk of myocardial injury? Insights from patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*; 2002; 144 (6): 987-94
16. Caligiuri G, Rottemberg M, Nicoletti A, Wigzell H, Hansson GK. *Chlamydia pneumoniae infection does not induce or modify atherosclerosis in mice*. *Circulation* 2001;103:2834-8.
17. Campbell LA, Kuo CC, Grayston JT. *C pneumoniae and cardiovascular disease* *Emerging infectious diseases* CDC 1998; 4(4) 571-9
18. Campbell LA, Moazed TC, Kuo CC, Grayston JT. *Mouse models of atherosclerosis and Chlamydia pneumoniae*. *Proc Third Eur Soc Chlam Res* 1996; 3: 106.
19. Canon Ch P., McCabe CH., Belder R, Breen J, Braunwald E. *Design of the Pravastatin Atrorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)- TIMI 22 Trial*. *Am J Cardiol* 2002; 89: 860-1.

20. Cercek B. *Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) Investigators. The effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome.* J Am Coll Cardiol 2002;40:7.
21. Cercek B. *The effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS)* Lancet 2003; 361 (9360) 809-13
22. Cook PJ, Honeybourne D. *Clinical aspects of Chlamydia pneumoniae infection* Press Med 1995;24(5): 278-82
23. Cueto GL, Barras R, Alva M. *Prevalence and severity of proximal coronary atherosclerosis in men living in Meico City. Abstract Book X World Congress of Cardiology, Washington DC Sept 15-9, 1986* No 420
24. Chandra, HR, Choudhary, N, Neill, CO, Boura, J, Timmis, GC, O'Neill, WW. *Chlamydia pneumoniae exposure and inflammatory markers in acute coronary syndrome (CIMACS).* AmJ Cardiol 2001, 88 (3): 214-8
25. Chirgwin K, Roblin PM, Gelling M, Hammerschlag MR, Schachter J. *Infection with Chlamydia pneumoniae in Brooklyn.* J Infect Dis 1991;163 757-761
26. Chouat R, Montalescot G, Cillet J, Jardel C, Ankr A, Fillet A, Thomas D, raymond J, Bastard J, drobinsky G, Orfila J, Agut H, Thomas D. *Effect of prior exposure to Chlamydia pneumoniae, H. Pylori, or CMV on the degree of inflammation and one-year prognosis of patients with unstable angina pectoris or non-Q-wave acute myocardial infarction.* Am J cardiol 2000;86 (4):379-84.
27. D'Agostino R.B., Russell, M.W., Huse, D.M., Ellison, R.C., Silbershatz, H., Wilson, P., Hartz, S.C. *Primary and Subsequent Coronary Risk Appraisal: New Results form the Framingham Study.* Am Heart J 2000; 139: 272 – 81.
28. Dahlen GH, Boman J, Brigander LS, Lindblom B. *Lpa lipoprotein, IgG, IgA and IgM antibodies to Chlamydia pneumoniae and HLA class II genotype in early coronary artery disease.* Atherosclerosis 1995; 114 (2): 165-74.
29. Danesh J, Collins R, appley P, Peto R. *Association of fibrinogen, Creactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease metaanalyses of prospective studies.* JAMA 1998; 279 (18): 1477-82
30. Danesh J, Collins R, Peto R. *Chronic infections and coronary heart disease: is there a link?* Lancet 1997; 350: 430-436.
31. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. *Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis.* BMJ 2000;321:208-13.
32. Davidson M, Kuo CC, Middaugh JP, Campbell LA, Wang SP, Newman WP, Finley JC, Grayston JT. *Confirmed previous infection with Chlamydia pneumoniae (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis.* Circulation 1998;98:628-33.
33. De Maat MP, Ossewaarde JM, Verheggen PW, Kluff C, Cats VM, Haverkate F. *Antibodies to Chlamydia pneumoniae and clinical course in patients with unstable angina pectoris.* Atherosclerosis 1980;153:499-504.
34. Documento del Hospital Universitario San Cecilio: Universidad de Granada España. Departamento de microbiología y cirugía.
35. Dunne M, O'Connor C, Pfeifer M, et al. *Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and Its Related Disorders (The WIZARD Study).* J Am Coll Cardiol 2002;40:7-8.
36. Dunne MW. *Rationale and design of a secondary prevention trial of antibiotic use in patients after myocardial infarction the WIZARD trial.* J Inf Diseases 2000 181(supl 3) S572-8
37. Ekman R, Lemonen M, Syrjala H, Linnanmäki E, Kujala P. *Evaluation of serological methods in the diagnosis of Chlamydia pneumoniae dunn an epidemiologic in Finland.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12(19) 756-60
38. Ericson K, Saldeen TG, Lindquist O, Pahlson C, Mehta JL. *Relationship of Chlamydia pneumoniae infection to human coronary atherosclerosis.* Circulation 2000;101:2568-71.
39. Fagerberg B, Gnarpe J, Gnarpe H, et al. *Chlamydia pneumoniae but not cytomegalovirus antibodies are associated with higher risk of stroke and cardiovascular disease: a prospective study in middle-aged to elderly men with treated hypertension.* Stroke 1999;30:299-305.

40. Fong IW, Chiu B, Virra E, Jang D, Mahony JB. *De Novo induction of atherosclerosis by Chlamydia pneumoniae in a rabbit model*. Infect Immun 1999;67:6048-55.
41. Fryer RH, Schwobe EP, Woods ML, Rodgers GM. *Chlamydia species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity*. J Investig Med 1997; 45: 168-74.
42. Garcia Breceda F G., Meaney Mendiola E, Valero Elizondo G, Vela Huerta A. *La relación entre Chlamydia pneumoniae y las lesiones ateroscleróticas aórticas*. Arch Inst Cardiol Mex 1997; 67 (1) 17-23.
43. Gattone M, Laccoviello L, Colombo M, Castelnuovo A, Soffiantino F, Gramoni A, Picco D, Benedetta M, Giannuzzi P. *Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus seropositivity, inflammatory markers and the risk of myocardial infarction at the young age*. Am Heart J. Vol 142 (4), octubre, 2001 633-40.
44. Grayston JT, Kuo CC, Campbell LA, Beditt EP. *C pneumoniae, strain TWAR and atherosclerosis*. Eur Heart J 1993; 14 (suppl K) 66-71.
45. Grayston JT. *Infections caused by Chlamydia pneumoniae strain TWAR*. Clin Infect Dis 1980; 15:757-63.
46. Graystone J T., Kuo C C., Coulson A C., Campbell A S., Lawrence R D., Lee M J., Strandness E D., Wang S P. *Chlamydia pneumoniae (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery*. Circulation 1995;92:3397-400.
47. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. *Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction*. Circulation 1980;96:404-7.
48. Gupta S, Leatham EW, Carrington D. *Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular event, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction*. Circulation 1997; 96(2):404-7.
49. Gupta S, Leatham EW. *The relation between Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis*. Circulation 1997; 77:7-8.
50. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. *Randomised trial of roxithromycin in non Q-wave coronary syndromes ROXIS pilot study*. Lancet 1980;350:404-7.
51. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. *Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study*. Lancet 1997;350:404-7.
52. Gutierrez J, Palomino J.L., Rodríguez M, Maroto M.C. *Chlamydia pneumoniae y su relación con aterosclerosis humana*. Rev de Inv. Clínica Mex 2000; Volumen 52 (5): 482-488.
53. Hahn DL. *Chlamydia pneumoniae and the "Dutch Hypothesis"*. Chest 2002; 122(5): 1510-2.
54. Hanh DL, Golubjatnikov R. *Smokin is potential confounder of the Chlamydia pneumoniae coronary disease association*. Atheroscler and Thromb 1992;(8):945-7.
55. Higgins J. *Chlamydia pneumoniae and Coronary Artery Disease: The Antibiotic Trials*. Mayo Clin Proc 2003;78:321-32.
56. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Wanner P, Bode G, Persson K, Brenner H, Hornbach V, Koenig W. *Seropositivity to chlamydial lipopolysaccharide and Chlamydia pneumoniae, systemic inflammation and stable coronary artery disease: negative results of a case-control study*. J Am Coll Cardiol 2000;35:112-8.
57. Honeybourne D., Banerjee D., Andrews, J., Wise R. *Concentration of Galifloxacin in Plasma and Pulmonary Compartments following a single 400 mg oral dose in Patients undergoing Fibre - Optic Bronchoscopy*. J Antimicrob. Chemother. 2001; 48: 63 - 66.
58. Hu H, Pierce CN, Zhong G. *The atherogenic effects of chlamydia are dependent on serum cholesterol and specific to Chlamydia pneumoniae*. J Clin Invest 1999;103:747-53.
59. Hubacek JA, Pit'ha J, Skodova Z, Stanek V, Poledne R. *T Polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for myocardial infarction*. Circulation 1999;99:3218-20.
60. Jackson LA, Campbell LA, Schmidt RA, Kuo C-C, Cappuccio AL, Grayston JT. *Specificity of detection of Chlamydia pneumoniae in cardiovascular and non-cardiovascular tissues: Evaluation of the innocent bystander hypothesis*. Am J Pathol 1997; 150: 1785-90.
61. Jackson LA, Smith NL, Heckbert SR, et al. *Lack of association between first myocardial infarction and past use of erythromycin, tetracycline or doxycycline*. Emerging Infect Dis 1999;5:281-4.
62. Jackson LA. *Description, and status of the Azithromycin, and Coronary Events Study (ACES)*. J Infect Dis 2000;181: S579-81.

63. Jaremo P. Evidence that *Chlamydia pneumoniae* affects platelet activity in patients with acute myocardial infarction and ST elevations. *Scand J Infect Dis* 2001;33(10): 747-8.
64. Juvonen J., Juvonen T., Laurila A., Alakarppa H., Lounatmaa K., Surcel H.M., Leinonen M. Kairalouma M.I., Saikku P. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in the walls of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1997;25: 499-505.
65. Kalayoglu MV, Byrne GI. Induction of macrophage foam cell formation by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 1998, 177: 725-29.
66. Kalayoglu MV, Indrawati, Morrison RP, et al. *Chlamydial virulence determinants in atherogenesis: the role of chlamydial lipopolysaccharide and heat shock protein 60 in macrophage-lipoprotein interactions*. *J Infect Dis* 2000,181: S483-489.
67. Kanamoto Y, Ouchi K, Mizui M, Ushio M, Usui T. Prevalence of antibody to *Chlamydia pneumoniae* TWAR in Japan. *J Clin Microbiol* 1980,29: 816-8.
68. Kark J.D., Leinonen M., Palliot O., Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* and acute myocardial infarction in Jerusalem. *Int J Epidemiol* 1997,26(4): 730-8.
69. Karnovonen M., Tuomilehto J., Pitkanieni J., Naukkarinen A., Saikku P. Importance of smoking for *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Int Epidemiol* 1994;23(6):1315-21.
70. Kern DG, Neill MA, Schachter J. A seroepidemiologic study of *Chlamydia pneumoniae* in Rhode Island. Evidence of serologic cross-reactivity. *Chest* 1993;104:205-13.
71. Kol A, Bourcier T, Lichtman AH, Libby P. *Chlamydial and human heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages*. *J Clin Invest* 1999; 103: 571-77.
72. Kontula K, Vuorio A, Turtola H, Saikku P. Association of seropositivity for *Chlamydia pneumoniae* and coronary artery disease in molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1999;354: 46-7.
73. Kosaka, C., Hara, K., Komiyama Y, Takahashi H. Possible Role of Chronic Infection with *Chlamidia pneumoniae* in Japanese Patients with acute Myocardial Infarction. *Jpn Circ J.* 2000; 64: 819 – 24.
74. Kuo C.C., Shor A., Campbell L.A., Fukushi H., Patton D.L., Graystone J.T., Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesion of coronary arteries. *J Infect Dis* 1993;167:841-9.
75. Kuviri, J.T., Gokce N., Holbrook, M., Hunter, L.M., Patel, A., Sliney, K., Craven, D.E., Graystone, J.T., Karas, R., Vita, J. Effects of Short – Term Antibiotic Treatment on *Chlamydia pneumoniae* and Peritrial Endothelial Function. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91:732-5.
76. Laitinen K, Laurila A, Pyhälä L, Leinonen M, Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* infection induces inflammatory changes in the aorta of rabbits. *Infect Immun* 1997;65:4832-5.
77. Laurila A, Bloigu A, Näyhä S, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection is associated with a serum lipid profile known to be a risk factor for atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2910-3.
78. Lazcano – Ponce, E., Salazar – Martínez, E., Hernández – Ávila, M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. *Fundamento Teórico, Variantes y Aplicaciones*. Salud Pública de México, 2001; 43: 135 – 150.
79. Leinonen M, Saikku P. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. *The Lancet Inf Dis*. Vol 2 (1), 2002, 11-7.
80. Leinonen M, Saikku P. Interaction of *Chlamydia pneumoniae* infection with other risk factors of atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:S504-6.
81. Leinonen M. *Chlamydia pneumoniae* and other risk factors for atherosclerosis. *J Infect Dis* 2000,181:S414-416.
82. Leinonen M. Pathogenic mechanism and epidemiology of *C. pneumoniae*. *Br Heart J* 1993; 14(suppl k): 57-61.
83. Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K, Nieminen MS, Valttonen V, Saikku P. *Chlamydia pneumoniae*-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1130-34.
84. Luchsinger J, Pablos-Mendez A, Knirsch C, Rabinowitz D. Relation of antibiotic use to risk of myocardial infarction in the general population. *Am J Cardiol* 2002; 89: 18-21.



85. Maass M., Jurgen J., Glatfers J., Dathoff K., Katus H.A., Solbach W.. *Detection of Chlamydia pneumoniae within peripheral blood monocytes of patients with unstable angina or myocardial infarction.* J Infect Dis 2000; 181(suppl): S449-51
86. Malmqvist BB, Diness BR, Krogsgaard K, Thomassen LH, Jensen GB. *Chlamydia pneumoniae antibodies and endothelial function as assessed by flow-mediated dilation in patients with chest pain with and without ischemic heart disease.* Am J Cardiol 2003; 91 (8), 982-5
87. Mark L. *Effects of Fenofibrate on Chlamydia pneumoniae Antibody Levels in Patients with Coronary Artery Disease.* Am J Cardiol 2002, 89 (1) 111
88. Mazzoli S, Tofani N, Fantini A, Semplici F, Bladini F, Salvi A, Versola R. *Chlamydia pneumoniae antibody response in patients with acute myocardial infarction and their follow up.* Am Heart J 1998; 135(1): 15-20.
89. Meier CR, Derby LE, Jick SS, Vasilakis C, Jick H. *Antibiotic and risk of subsequent first-time acute myocardial infarction.* JAMA 1999, 281 427-431.
90. Melnick SL, Sahar E, Folsom AR, Gryston JT, Sorlie PD, Wang SP. *Past infection by Chlamydia pneumoniae strain TWAR and asymptomatic carotid atherosclerosis. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators.* Am J med 1993; 95 (5):499-504.
91. Mendall MA, Carrington D, Strachan D, Patel P, Molineaux N, Levi J, Toosey T, Camm AJ, Northfield TC. *Chlamydia pneumoniae risk factors for seropositivity and association with coronary heart disease.* J Infect 1995; 30:121-8
92. Miettinen H, Lehto S, Saikku P, Haffner SM, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. *Association of Chlamydia pneumoniae and acute coronary heart disease events in non-insulin dependent diabetic and non-diabetic subjects in Finland.* Eur Heart J 1996; 17:682-8
93. Miller ST, Hammerschlag MR, Chirgwin K, et al. *Role of Chlamydia pneumoniae in acute chest syndrome of sickle cell disease.* J Pediatr 1991; 118:30-33.
94. Misra D. *Clarithromycin may reduce the risk of ischemic cardiac events in people with acute non-Q-wave infarction or unstable angina.* Evidence-based Cardiovascular Medicine. 2002; 6(4):143-5 .
95. Miyashita N, Toyota E, Sawayama T, Matsumoto A, Mikami Y, Kawai N, Takada K, Niki Y, Matsushima T. *Association of chronic infection of Chlamydia pneumoniae and coronary heart disease in the Japanese.* Intern Med 1998; 37:913-6.
96. Miyashita, N., Niki, Y., Kishimoto, T., Nakajima, M., Matsushima, T. *In Vitro and In Vivo Activities of AM-1155, a New Fluoroquinolone, against Chlamydia spp.* Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41: 1331 - 34
97. Moazed TC, Campbell LA, Rosenfeld ME, Grayston JT, Kuo CC. *Chlamydia pneumoniae infection accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice.* J Infect Dis 1999; 180:238-44.
98. Momiyama Y, Hirano R, Taniguchi H, Nakamura H, Ohsuzu F. *Effects of interleukin-1 gene polymorphisms on the development of coronary artery disease associated with Chlamydia pneumoniae infection.* J Am Coll Cardiol 2001; 38: 712-27.
99. Morrison RP, Bellard RJ, Lyng K, Caldwell HD. *Chlamydial disease pathogenesis: the 57-kD chlamydial hypersensitivity antigen is a stress response protein.* J Exp Med 1989; 70: 1271-83.
100. Mosorin M, Surcel HM, Lauria A, et al. *Detection of Chlamydia pneumoniae-reactive T lymphocytes in human atherosclerotic plaques of carotid artery.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:1061-7.
101. Muhlestein J.B., Hammond E.H., Carquist J.F., Radicke E., Thomson M.J., Karagounis L.A., Woods M.L., Anderson J.L. *Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerosis versus other forms of cardiovascular disease.* J Am Coll Cardiol 1996; 27:1555-61.
102. Muhlestein JB, Anderson JL, Carquist JF, et al. *Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease.* Circulation 2000; 102:1755-60.
103. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, Zhao L, Trehan S, Schwobe EP, Carquist JF. *Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model.* Circulation 1998; 97: 633-36.

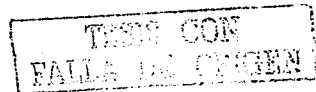
104. Mygind T, Birkelund S, Falk Christiansen G. Evaluation of real-time quantitative PCR for identification and quantification of *Chlamydia pneumoniae* by comparison with immunohistochemistry. *J Microbiol Methods* 2001;46:241-51.
105. Naidu BR, Ngeow YF, Kannan P, Jeyamalar R, Khir A, Khoo KL, Pang T. Evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection obtained by the polymerase chain reaction in patients with acute myocardial infarction and coronary heart disease. *J Infect* 1997;35(2): 199-200.
106. Neumann F, Kasrati A, Miethke T, Pogatsa Murraay G, Mehili J, Valina C, Jogethaei N, da Costa CP, Wegner H, Schomig A. Treatment of *Chlamydia pneumoniae* infection with roxithromycin and effect on neointima proliferation after coronary stent placement (ISAR-3): A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2001. 357(9274): 2065-9.
107. Nieto FJ, Folsom AR, Sorlie PD, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:149-56.
108. O'Conor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, Muhlestein JB, Yao L, Gupta S, Benner R, Fisher M.R., Cook T. Azithromycin for the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease Events: The WIZARD Study. *A Randomized Controlled Trial*. *JAMA* 2003, 290(11): 1459-66.
109. Odeh M, Oliven A. *Chlamydia* infections of the heart. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11(10): 885-93.
110. Ouchi K., Fujii B., Kudo S., Shirai M., Yamashita K., Gondo T., Ishihara T., Ito H., Nakazawa T. *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic and nonatherosclerotic tissue. *J Infect Dis* 2000;181(suppl 3):441-3.
111. Parchure N, Zouridakis EG, Kaski JC. Effect of azithromycin treatment on endothelial function in patients with coronary artery disease and evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Circulation* 2002;105:1298-303.
112. Paterson D.L., Hall J., Rasmussen S.J., Timms P.. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic plaques of Australian patients. *Pathology* 1998;30:169-72.
113. Pilote L, Green L, Joseph L, Richard H, Eisenberg MJ. Antibiotics against *Ch pneumoniae* and Prognosis after Myocardial Infarction. *Am Heart J* 2002; 143(2):294-300.
114. Puotakkainen M, Kuo CC, Shor A, et al. Serological response to *Chlamydia pneumoniae* in adults with coronary arterial fatty streaks and fibrolipid plaques. *J Clin Microbiol* 1993;31:2212-4.
115. Ramirez JA Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient coronary atherosclerosis. The *Chlamydia pneumoniae/atherosclerosis Study Group*. *Ann Intern Med* 1996;125 (12):979-82
116. Rassenti LZ, Kipps TJ. Immunoglobulin genes. In: Rose NR, de Macario EC, Folds JD, et al, editors. *Manual of clinical laboratory immunology*. Washington DC: American Society for Microbiology; 1997. p. 147-55.
117. Ridker PM, Kundsinn RB, Stampfer MJ, Poulin S, Hennekens CH. Prospective study of *Chlamydia pneumoniae* IgG seropositivity and risk of future myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99(9):1161-4.
118. Robin, P.M., Hammerschlag, M.R., In Vitro Activity of Gatifloxacin against *Chlamydia Trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother*, 1999; 44: 549-51.
119. Romeo F, Martuscelli E, Cchirieleo G, cerabino LM, Ericson K, Saldeen TG, Mehta JL. Seropositivity against *Chlamydia pneumoniae* in patients with coronary artery atherosclerosis. *Clinical Cardiol* 2000. 23(5) 327-30.
120. Rothstein NM, Quinn TC, Madico G, Gaydos CA, Lowenstein CJ. Effect of azithromycin on murine atherosclerosis exacerbated by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 2001;183:232-8.
121. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, Huttunen JK, Valtonen V. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1980;2:983-6.
122. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmaki E, Ekman MR, Mannien V, Manttari M, Frick MH, Huttunen JK. Chronic *Ch pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med*. 1992; 116 (4) 273-8.



123. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmaki E, Ekman MR, Manninen V, Manttari M, Frick MH, Huttunen JK. *Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study.* Ann Int Med 1980;116:273-8.
124. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, Huttunen JK, Valtonen V. *Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic heart disease and acute myocardial infarction.* Lancet 1988; 2 (8618):983-6
125. Saikku P. *Chlamydia pneumoniae and cardiovascular disease.* Clin Microbiol Infect 1996, 1 (sup 1): 19-22
126. Saikku P. *Chlamydia pneumoniae infection as risk factor in acute myocardial infarction.* Eur Heart J 1993, 14 (suppl k) 62-65
127. Sánchez-González J, Gil F, Moragrega JL, Andrade M, Rivera AE. *Seropositividad a Chlamidia pneumoniae y su asociación con enfermedad cardiovascular.* Patol Clin 2000, 47(1) 4-12.
128. Sander D, Winebeck, Klinelhofer J, Heyse B, Schwärze J, Conrad B. *Reduce progression of early atherosclerosis following antibiotic therapy after ischemic stroke and Chlamydia pneumoniae seropositivity.* Cerebrovasc Diseases 2000, 10(supl 1) 1-44.
129. Sharma N, Rutherford JD, Grayston JT, King LP, Jialal I, Andrews TC. *Association between C-reactive protein, anti-Chlamydia pneumoniae antibodies, and vascular function in healthy adults.* Am J Cardiol 2001;87: 119-21.
130. Sinisalo J, Mattila K, Valtonen V, Anttonen O, Juvonen J, Melin J, Vuorinen-Markkola H, Nieminen M. *Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-Q-wave coronary syndrome.* Circulation 2002, 105: 1555-1560.
131. Sinisalo J, Mattila K, Nieminen MS, Vaaltonen V, Syrjala M, Sundberg S. *The effect of prolonged doxycycline therapy on Chlamydia pneumoniae serological markers, coronary heart disease risk factors and forearm basal nitric oxide production.* J Antimicrob Chemother 1998;41 (1): 85-92
132. Stone A.F., Mendall M.A., Kaski JC, Edger T.M., Risley P, Poloniecki J, Camm A.J., Northfield T.C. *Effect of Treatment for Chlamydia pneumoniae and H pylori on Markers on Inflammation and Cardiac Events in Patients with Acute Syndromes South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA).* Circulation 2002; 106 (10): 1219-23.
133. Taylor-Robinson D, Thomas BJ. *Chlamydia pneumoniae in arteries—the facts, their interpretation, and future studies.* J Clin Pathol 1998;51:793-7.
134. Thom D, Grayston JT, Siscovick D, Wang SP, Stewart DK, Kronmal RA. *Chlamydia pneumoniae strain TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease.* Atheroscler Thromb 1991; 11 (3):547-51.
135. Thom D, Grayston JT, Siscovick D, Wang SP, Weiss NS. *Association of prior infection with Chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease.* JAMA 1992; 268 (1):68-72.
136. Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, Wang SP, Weiss NS, Daling JR. *Association of prior infection with Chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease.* JAMA 1980;268:68-72.
137. Thom DH, Wang SP, Grayston T, Siscovick DS, Stewart DK, Kronmal RA, Weiss NS. *Chlamydia pneumoniae antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1980;11:547-51.
138. Thomas M, Wong Y, Thomas D, et al. *Relation between direct detection of Chlamydia pneumoniae DNA in human coronary arteries at postmortem examination and histological severity (Stary grading) of associated atherosclerotic plaque.* Circulation 1999;99:2733-6.
139. Tiran A, Tio R A, Ossewaarde J M, Tiran B, den Heijer P, The T.H., Wilders-Truschning M M. *Coronary angioplasty induces rise in Chlamydia pneumoniae-specific antibodies.* J Clin Microbiol Inf Dis 1999;37:1013-7.
140. Torgano G, Cosentini R, Mandelli C, Perondi R, Blasi F, Bertinieri G. *Treatment of H. Pylori and Chlamydia pneumoniae infections decreases fibrinogen plasma level in patients with ischemic heart disease.* Circulation 1999, 99(12): 1555-59.
141. Tsai CT, Kao JH, Hsu KL, Chiang FT, Tseng D, Liou CS, Tsen YZ, Hwang JJ. *Relation of Ch. ppp infection in Taiwan to angiographically demonstrated coronary artery disease and to the presence of acute myocardial infarction or unstable angina pectoris.* Am J Cardiol 2001; 88(9):960-3.



142. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles A. *Causes and outcomes of the acute syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group.* N Engl J Med, 2000, 342(25): 1855-65.
143. Vink A, Poppen M, Schoneveld AH, et al. *Distribution of Chlamydia pneumoniae in the human arterial system and its relation to the local amount of atherosclerosis within the individual.* Circulation 2001;103:1613-7.
144. Von Hertzen L, Surcel HM, Kaprio J, et al. *Immune responses to Chlamydia pneumoniae in twins in relation to gender and smoking.* J Med Microbiol 1998;47:441-6.
145. Wald NJ, Law MR, Morris JK, et al. *Chlamydia pneumoniae infection and mortality from ischemic heart disease: large prospective study.* Br Med J 2000;321:204-7.
146. Weiss SM, Roblin PM, Gaydos CA, Cummings P, Patton DL, Schulhoff NI. *Failure to detect Chlamydia pneumoniae in coronary atheromas of patients undergoing atherectomy.* J Infect Dis 1996; 173: 957-96.
147. Wiesli P, Czerwenka W, Menconi A, Maly FE, Hoffmann U, Vetter W, Schilless G. *Roxitromin treatment prevents progression of peripheral arterial occlusive disease in Chlamydia pneumoniae seropositive men: a randomized, doubleblind, placebo controlled trial.* Circulation 2002, 105 (22): 2646-52.
148. Wong YK, Dawkins KD, Ward ME. *Circulating Chlamydia pneumoniae DNA as a predictor of coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol 1999;34:1435-9.
149. Wong YK, Gallagher PJ, Ward ME. *Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis.* Heart 1999;81:232-B.
150. Wong, B.Y., Gnrape, J., Koon, K., Ohman, M., Prosser, C., Gibler, B. *Does Chronic Chlamydia pneumoniae Infection increase the Risk of Myocardial Injury? Insights from Patients with non ST Elevation Acute Coronary Syndromes.* Am. Heart J. 2002; 144 (6):987-94.
151. Yetkin, E., Yetkin Y., Tandogan, Kocabas. *Detection of Chlamydia pneumoniae deoxyribonucleic acid in blood samples taken from coronary sinus after coronary angioplasty.* Am J Cardiol, 2002;90 (2): 179-81.
152. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Csako G, Waclawiw MA, Shearer GM, Epstein SE. *Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels.* Am J Cardiol 2000;85:140-6.
153. Zydlewski, A., Stothard D.R., Van der Pol, B., Jones, R., Filo, R., Hasbargen, J. *Is There a Role for Chlamydia pneumoniae in Hemodialysis Vascular Access Thrombosis?* Am J. Kid Dis 2000; 36: 1122



ANEXOS

ELABORADO CON
FALLA DEL SERVIDOR

ANEXO UNO

PROBABILIDAD DE ENFERMEDAD CORONARIA INICIAL DENTRO DE LOS SIGUIENTES DOS AÑOS PARA HOMBRES DE 35 A 74 AÑOS Y LIBRES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Edad	Total-C	HDL-C										Diabetes		Cjgs		PRESIÓN ARTERIAL SISTOLICA			
		25	30	35	40	45	50	60	70	80	10	80	No = 0	No = 0	Con tratamiento		Sin tratamiento		
												Si = 3	Si = 4	<110	0	<110	0		
35-39	0																		
40-44	1	160	8	7	5	5	4	3	2	1	0								
45-49	3	170	8	7	6	5	4	4	2	1	0			110-124	1	110-114	1		
50-54	4	180	9	7	6	5	5	4	3	2	1			125-144	2	115-124	2		
55-59	6	190	9	8	7	6	5	4	3	2	1			145-164	3	125-134	3		
60-64	7	200	9	8	7	6	5	5	3	2	1			165-184	4	135-144	4		
65-69	9	210	10	8	7	6	6	5	4	3	2			185-214	5	145-154	5		
70-74	10	220	10	9	8	7	6	5	4	3	2			>=235	6	155-215	6		
		230	10	9	8	7	6	6	4	3	2					>=215	6		
		240	10	9	8	7	7	6	5	4	3								
		250	11	9	8	8	7	6	5	4	3								
		260	11	10	9	8	7	6	5	4	3								
		270	11	10	9	8	7	7	5	4	3								
		280	11	10	9	8	8	7	6	5	4								
		290	12	10	9	9	8	7	6	5	4								
		300	12	11	10	9	8	7	6	5	4								

Pts	Probabilidades a 2 años	Pts	Probabilidades a 2 años	Pts	Probabilidades a 2 años
0	0%	14	1%	28	17%
2	0%	16	2%	30	24%
4	0%	18	3%	32	32%
6	0%	20	4%	34	43%
8	0%	22	6%		
10	1%	24	9%		
12	1%	26	12%		

FS

AREA DE INVESTIGACION
 MOD. 1000

ANEXO DOS

**PROBABILIDAD DE ENFERMEDAD CORONARIA INICIAL DENTRO DE LOS SIGUIENTES DOS AÑOS PARA MUJERES DE 35 A 74 AÑOS
Y LIBRES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: MODELO SIN TRIGLICÉRIDOS**

Edad Sin Menopausia	HDL-C										Diabetes	Cigs	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA				
	Total-C	25	30	35	40	45	50	60	70	80	No = 0 Si = 3	No = 0 Si = 2	Sin tratamiento <110	Con tratamiento <114			
35-39	0												110-114	1	115-124	2	0
40-44	1	160	5	4	3	3	2	2	1	1	0		115-124	2	125-134	3	
45-49	3	170	5	4	4	3	3	2	1	1	0		125-134	3	135-144	4	
50-54	4	180	5	5	4	3	3	2	2	1	0		135-154	4	145-154	5	
55-59	6	190	5	5	4	4	3	3	2	1	1		155-164	5	155-164	6	
60-64	7	200	6	5	4	4	3	3	2	1	1		165-184	6	165-194	7	
65-69	9	210	6	5	5	4	3	3	2	2	1		185-194	7	195-214	8	
70-74	10	220	6	5	5	4	4	3	2	2	1		195-214	8	215-234	9	
Con Menopausia		230	6	6	5	4	4	3	3	2	1		215-234	9	>= 235	10	
35-48	17	240	6	6	5	5	4	4	3	2	2		>= 235	10			
50-74	16	250	7	6	5	5	4	4	3	2	2						
		260	7	6	5	5	4	4	3	3	2						
		270	7	6	6	5	5	4	3	3	2						
		280	7	6	6	5	5	4	3	3	2						
		290	7	6	6	5	5	4	4	3	2						
		300	7	7	6	5	5	5	4	3	3						

Con Menopausia

Pts	Probabilidades a 2 años	Pts	Probabilidades a 2 años	Pts	Probabilidades a 2 años
0	0%	14	0%	28	3%
2	0%	16	0%	30	6%
4	0%	18	0%	32	11%
6	0%	20	0%	34	18%
8	0%	22	1%	36	31%
10	0%	24	1%		
12	0%	26	2%		

Sin Menopausia

Pts	Probabilidades a 2 años	Pts	Probabilidades a 2 años
0	0%	14	2%
2	0%	16	3%
4	0%	18	5%
6	0%	20	9%
8	0%	22	16%
10	1%	24	27%
12	1%	26	43%



ANEXO TRES

PROBABILIDAD DE ENFERMEDAD CORONARIA INICIAL DENTRO DE LOS DOS AÑOS PARA MUJERES DE 35 A 74 AÑOS Y LIBRES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: MODELO CON TRIGLICÉRIDOS

Edad	Sin Menopausia	HDL-C								Diabetes		Cigs		PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA			
		Total-C	25	30	35	40	45	50	60	70	80	No = 0	No = 0	Sin tratamiento		Con tratamiento	
35-39	0	160	3	3	2	2	2	1	1	0	0	0	<110	0	<114	0	
40-44	1	170	4	3	3	2	2	2	1	1	0		110-114	1	115-124	2	
45-49	3	180	4	3	3	2	2	2	1	1	0		115-124	2	125-134	3	
50-54	4	190	4	3	3	2	2	2	1	1	0	Alcohol oz/semana	0-4	0	125-134	3	
55-59	6	200	4	3	3	3	2	2	1	1	1	0-4	0	135-144	4		
60-64	7	210	4	3	3	3	2	2	1	1	1	6 a 40	-1	145-154	5		
65-69	9	220	4	4	3	3	2	2	1	1	1			155-164	6		
70-74	10	220	4	4	3	3	2	2	1	1	1			165-184	7		
Con Menopausia		230	4	4	3	3	2	2	1	1	1	Triglicéridos		175-204	7		
35-48	17	240	5	4	4	3	3	2	2	2	1	>20	0	185-204	8		
50-74	16	250	5	4	4	3	3	2	2	1	1	25-94	2	205-224	8		
		260	5	4	4	3	3	2	2	1	1	95-194	3	225-244	9		
		270	5	4	4	3	3	2	2	1	1	195-354	4	>=245	10		
		280	5	4	4	4	3	3	2	2	2	355+	5				
		290	5	5	4	4	3	3	3	2	2						
		300	5	5	4	4	3	3	3	2	2						

Con Menopausia

Sin Menopausia

Pts	Probabilidades a 2 años	Pts	Probabilidades a 2 años	Pts	Probabilidades a 2 años	Pts	Probabilidades a 2 años	Pts	Probabilidades a 2 años
0	0%	14	0%	28	3%	0	0%	14	1%
2	0%	16	0%	30	5%	2	0%	16	2%
4	0%	18	0%	32	8%	4	0%	18	4%
6	0%	20	0%	34	14%	6	0%	20	7%
8	0%	22	0%	36	23%	8	0%	22	12%
10	0%	24	1%	38	37%	10	0%	24	21%
12	0%	26	2%			12	1%	26	34%



ANEXO CUATRO

PROBABILIDAD DE ENFERMEDAD CORONARIA SUBSECUENTE DENTRO DE DOS AÑOS PARA HOMBRES DE 35 A 74 AÑOS CON ENFERMEDAD CORONARIA

Edad	Total-C	HDL-C										Diabetes	
		25	30	35	40	45	50	60	70	80	No = 0	Si = 1	
35 - 39	0	160	10	9	7	6	5	4	3	1	0		
40 - 44	1	170	11	9	8	7	6	5	3	2	1		
45 - 49	3	180	11	10	8	7	6	5	4	2	1		
50 - 54	4	190	12	10	9	8	7	6	4	3	2		
55 - 59	6	200	12	11	9	8	7	6	5	3	2		
60 - 64	7	210	13	11	10	9	7	7	5	4	2		
65 - 69	9	220	13	11	10	9	8	7	5	4	3		
70 - 74	10	230	13	12	10	9	8	7	6	4	3		
		240	14	12	11	10	9	8	6	5	4		
		250	14	13	11	10	9	8	6	5	4		
		260	15	13	12	10	9	8	7	5	4		
		270	15	13	12	11	10	9	7	6	5		
		280	15	14	12	11	10	9	7	6	5		
		290	16	14	13	11	10	9	8	6	5		
		300	16	14	13	12	11	10	8	7	6		

Pts	Probabilidades a 2 años	Pts	Probabilidades a 2 años	Pts	Probabilidades a 2 años
0	3%	14	9%	28	25%
2	4%	16	11%	30	29%
4	4%	18	13%		
6	5%	20	14%		
8	6%	22	17%		
10	7%	24	19%		
12	8%	26	22%		

TESIS CON
 FALTA DE
 MATERIAL

ANEXO CINCO

PROBABILIDAD DE ENFERMEDAD CORONARIA SUBSECUENTE DENTRO DE DOS AÑOS PARA MUJERES DE 35 A 74 AÑOS CON ENFERMEDAD CORONARIA

Edad		HDL-C										Diabetes No = 0 Si = 8	Cigs No = 0 Si = 4	PRESION ARTERIAL SISTOLICA	
		Total-C	25	30	35	40	45	50	60	70	80			<110	0
35 - 39	0	160	10	9	7	6	5	4	3	1	0			110 - 114	1
40 - 44	1	170	11	9	8	7	6	5	3	2	1			115 - 124	3
45 - 49	2	180	11	10	8	7	6	5	4	2	1			125 - 134	4
50 - 54	3	190	12	10	9	8	7	6	4	3	2			135 - 144	5
55 - 59	4	200	12	11	9	8	7	6	5	3	2			145 - 154	6
60 - 64	5	210	13	11	10	9	8	7	5	4	2			155 - 164	7
65 - 69	6	220	13	12	10	9	8	7	5	4	3			165 - 184	8
70 - 74	7	230	14	12	11	9	8	7	6	4	3			185 - 194	9
		240	14	12	11	10	9	8	6	5	4			195 - 114	10
		250	14	13	11	10	9	8	7	5	4			215 - 224	11
		260	15	13	12	11	9	9	7	6	4			225 - 244	12
		270	15	13	12	11	10	9	7	6	5			245+	13
		280	15	14	12	11	10	9	8	6	5				
		290	16	14	13	12	10	10	8	7	5				
		300	16	14	13	12	11	10	8	7	6				

Pts	Probabilidades a 2 años	Pts	Probabilidades a 2 años	Pts	Probabilidades a 2 años
0	1%	14	3%	28	9%
2	1%	16	3%	30	11%
4	1%	18	4%	32	13%
6	1%	20	5%	34	16%
8	2%	22	5%	36	19%
10	2%	24	7%	38	22%
12	2%	26	8%		

LISTE COM
 FALLA DE CAREN

ANEXO 6

VARIABLE	D. CONCEPTUAL	D. OPERACIONAL	ESCALA	INDICADOR	
Sexo	Distinción macho y hembra	Coincide	Cualitativa nominal	Masculino=M Femenino=F	
Edad	Años cumplidos	Coincide	Cuantitativa discreta	Mayores de 40	
Edad en grupo	Años cumplidos	Coincide	Cuantitativa discreta	Años	40 a 49= Grupo I 50-59= Grupo II 60-69= Grupo III 70-79 Grupo IV > 80= Grupo V
IgG Anti-CP	Anticuerpo IgG	Anticuerpo mayor o menor a 1:32	Cualitativa nominal	antilogaritmo	Positivo >1:32 negativa < 1:32
IgA Anti-CP	Anticuerpo IgA	Anticuerpo mayor o menor a 1:16	Cualitativa nominal	antilogaritmo	Positivo >1:16 negativa < 1:16
IgM Anti-CP	Anticuerpo IgM	Anticuerpo mayor o menor a 1:16	Cualitativa nominal	antilogaritmo	Positivo >1:16 negativa < 1:16
Heredofamiliar	Presencia de IAM en familiares directos		Cuantitativa nominal	Presente-ausente	
Tabaquismo	Utiliza tabaco	IT >2, o suspendido <3años	Cualitativa nominal	Presente-ausente	
Diabetes	Antecedente		Cualitativa nominal	Presente-ausente	
Hipertensión	Antecedente		Cualitativa nominal	Presente-ausente	
Dislipidemia	Factor de riesgo	Antecedente	Cualitativa nominal	Presente-ausente	
Fibrinogeno	Niveles sericos	Elevado >450	Cualitativa nominal	Presente-ausente	
IAM previo	Presencia de IAM	Antecedente	Cualitativa nominal	Presente-ausente	
IAM	Actual IAM	coincide	Cualitativa nominal	Presente-ausente	
IgG Anti-CP	Anticuerpo IgG	<1:32 negativo 1.32-1.256, leve >1.512, alto	Cuantitativa discreta	<1:32 negativo 1.32-1.256, leve >1.512, alto	
IgA Anti-Ch	Anticuerpo IgA	<1:16, negativo 1.16-1.128, leve >1.256, alto	Cuantitativa discreta	<1:16, negativo 1.16-1.128, leve >1.256, alto	
Framinham	Presencia de riesgo a 2 años	Porcentaje de riesgo	Cuantitativa discreta	0,1-10,11-20,>21	

CRONOGRAMA

Enero-Marzo 2003, inicio de organización de protocolo y presentación de protocolo a los servicios involucrados

Marzo del 2003, recopilación de la información y marco teórico.

Marzo a Septiembre del 2003 recopilación de pacientes y datos.

Abril a Septiembre redacción de introducción y metodología de trabajo de tesis.

1-15 de septiembre análisis de resultados y redacción de resultados y conclusiones.

15-20 de septiembre revisión de tesis y correcciones

CRONOGRAMA

	Inicio de la recopilación de la información y marco teórico.						
Abril			Continuación de recopilación de información	Recopilación de pacientes y datos			
Mayo							
Junio							
Julio							
Agosto							
Septiembre					1-15 de análisis de resultados y redacción de resultados y conclusiones.		23 Impresión y entrega de tesis.

TRABAJO CON FALLA DE CUBIERTA

ANEXO 7

SEXO	EDAD	OBES	DM HAS	DISLIP	PREVIO	AIF	TAB	ENF	FRAM	FIBA	O	M	IGA2	O2	CLAS	
M	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	0	1
M	2	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	0	1
M	2	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	0	1
F	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1
M	3	0	0	1	0	0	0	0	7	1	0	1	1	0	0	1
F	3	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	0	1
M	4	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	0	1
M	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1
F	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	0	1
M	4	0	0	0	0	0	0	0	8	1	0	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	1	1	8	2	0	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	0	1
F	2	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1
M	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1
M	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	1	1	0	0	1
M	2	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	0	1

EL COMITÉ
FALLA EN SU MISIÓN

M	2	0	0	0	0	0	0	0	2	1	11	1	1	0	0	1
F	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	01	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1	01	1	1	0	0	1
M	3	0	0	1	0	0	0	0	7	1	01	1	1	0	0	1
F	3	0	0	0	0	0	0	0	5	0	01	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	01	1	1	0	0	1
M	4	1	0	0	0	0	0	0	1	1	01	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	3	1	01	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	01	1	1	0	0	1
M	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1	01	1	1	0	0	1
F	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	01	1	1	0	0	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	01	1	1	0	0	1
M	4	0	0	0	0	0	0	0	8	1	01	1	1	0	0	1
M	5	1	1	0	0	0	0	1	0	2	01	1	1	0	0	0

TRIST CON
FALLS CHURCH

SENO	EDAD	ODE	DM	HAS	DISLIP	PREVIO	AHF	TAB	ENFRAM	FIBA	G	M	A2	G2	CLAS	
M	2	1	0	1	0	0	0	1	0	2	11	1	1	0	0	0
M	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	01	2	1	0	1	1
M	3	0	0	0	0	0	1	1	8	2	01	2	1	0	1	1
M	4	0	0	0	0	0	1	0	8	2	11	3	1	0	1	1
M	2	1	0	0	0	0	0	1	2	1	11	2	1	0	1	1
M	2	0	0	0	0	0	0	0	2	1	01	2	1	0	1	1
F	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	01	2	1	0	1	1
F	5	0	0	0	0	0	0	0	4	1	01	2	1	0	1	1
M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	2	1	0	1	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	01	2	1	0	1	1
M	3	0	0	0	0	0	1	1	8	2	01	2	1	0	1	1
M	4	0	0	1	1	1	0	1	0	2	11	2	1	0	1	0
M	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	01	2	1	0	1	0
M	4	0	1	1	1	1	1	1	0	2	01	2	1	0	1	0
F	4	0	0	0	0	0	0	1	0	1	01	2	1	0	1	0
M	2	0	0	1	0	0	1	1	0	1	11	2	1	0	1	0
M	4	0	1	1	1	0	0	1	0	2	11	2	1	0	1	0
F	4	0	0	1	0	0	0	0	0	1	11	2	1	0	1	0
F	5	0	0	1	1	1	1	0	0	1	11	2	1	0	1	0
M	2	0	0	1	1	1	1	1	0	2	11	2	1	0	1	0
M	3	0	0	0	0	1	0	1	0	2	11	2	1	0	1	0
M	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	11	2	1	0	1	0
M	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	01	2	1	0	1	0
M	3	0	1	0	1	0	0	0	5	1	02	2	1	1	1	1

1970
 1971
 1972
 1973
 1974
 1975
 1976
 1977
 1978
 1979
 1980
 1981
 1982
 1983
 1984
 1985
 1986
 1987
 1988
 1989
 1990
 1991
 1992
 1993
 1994
 1995
 1996
 1997
 1998
 1999
 2000
 2001
 2002
 2003
 2004
 2005
 2006
 2007
 2008
 2009
 2010
 2011
 2012
 2013
 2014
 2015
 2016
 2017
 2018
 2019
 2020
 2021
 2022
 2023
 2024
 2025
 2026
 2027
 2028
 2029
 2030
 2031
 2032
 2033
 2034
 2035
 2036
 2037
 2038
 2039
 2040
 2041
 2042
 2043
 2044
 2045
 2046
 2047
 2048
 2049
 2050
 2051
 2052
 2053
 2054
 2055
 2056
 2057
 2058
 2059
 2060
 2061
 2062
 2063
 2064
 2065
 2066
 2067
 2068
 2069
 2070
 2071
 2072
 2073
 2074
 2075
 2076
 2077
 2078
 2079
 2080
 2081
 2082
 2083
 2084
 2085
 2086
 2087
 2088
 2089
 2090
 2091
 2092
 2093
 2094
 2095
 2096
 2097
 2098
 2099
 2100

M	3	0	0	1	0	1	0	1	6	2	02	2	1	1	1	1
M	4	0	0	0	0	0	0	0	1	1	02	2	1	1	1	1
F	4	0	0	0	0	0	0	0	7	1	02	2	2	1	1	1
M	4	0	0	0	0	0	0	0	2	1	02	3	1	1	1	1
F	4	0	0	0	0	0	0	0	5	1	02	2	1	1	1	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	7	1	02	2	1	1	1	1
F	3	0	0	0	0	0	0	0	4	1	02	2	1	1	1	1
M	3	0	0	0	0	0	0	1	8	2	02	2	1	1	1	1
F	4	0	0	1	0	0	0	0	2	1	02	2	1	1	1	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1	02	3	1	1	1	1
M	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	02	2	1	1	1	1
M	2	0	0	0	0	0	0	0	2	1	03	2	1	1	1	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1	02	2	1	1	1	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1	02	2	1	1	1	1
F	3	0	0	0	0	0	0	0	2	0	02	2	1	1	1	1

1964
 1964

SEXO	EDAD	OBE	DM	HAS	DISLIP	PREVIO	AHP	TAB	ENFRAM	FIBA	G	M	IGA2	IGG2	CLAS
M	4	0	0	0	0	0	0	1	1	1	02	2	1	1	1
M	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	12	3	1	1	1
M	2	0	0	1	0	0	0	0	1	1	02	2	1	1	1
F	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0	12	2	1	1	1
F	5	0	1	1	1	0	0	0	3	1	12	2	1	1	1
M	2	0	1	1	0	0	0	1	1	2	02	2	1	1	1
M	3	0	1	0	1	0	0	0	1	1	02	2	1	1	1
M	3	0	0	1	0	1	0	1	6	2	02	2	1	1	1
M	4	0	0	0	0	0	0	0	1	1	02	2	1	1	1
F	4	0	0	0	0	0	0	0	7	1	02	2	1	1	1
M	4	0	0	0	0	0	0	0	2	1	02	2	1	1	1
F	4	0	0	0	0	0	0	0	5	1	02	2	1	1	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	7	1	02	2	1	1	1
F	3	0	0	0	0	0	0	0	4	1	02	2	1	1	1
M	3	0	0	0	0	0	0	1	8	2	02	2	1	1	1
F	4	0	0	1	0	0	0	0	2	1	02	2	1	1	1
M	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1	02	3	1	1	1
M	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	02	2	1	1	1
M	3	0	1	0	1	1	0	1	0	3	02	2	1	1	0
M	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	02	2	1	1	0
M	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	12	2	1	1	0
M	2	1	0	0	0	0	0	1	1	1	13	3	1	1	0
F	4	0	0	1	1	1	1	1	0	2	02	2	1	1	0
M	5	0	0	1	0	0	0	0	0	1	02	2	1	1	0

CLASIFICACION
FALLA DE NUTRICION

F	5	0	0	1	0	0	1	1	0	1	02	2	1	1	1	0
F	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	02	2	1	1	1	0
M	2	0	1	0	0	1	0	1	0	2	02	3	1	1	1	0
M	5	0	1	1	1	0	1	1	0	2	12	2	1	1	1	0
M	3	0	0	0	0	1	0	0	0	2	02	2	1	1	1	0
M	2	0	1	1	1	1	0	0	0	1	02	2	1	1	1	0
M	3	0	0	1	0	0	0	1	0	2	03	3	1	1	1	0
M	3	0	0	1	0	0	0	1	0	2	02	2	1	1	1	0
M	5	0	0	0	1	1	1	0	0	2	02	3	2	1	1	0
F	3	0	0	1	1	0	0	0	0	1	02	2	1	1	1	0
M	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	02	2	1	1	1	0
M	3	0	0	1	0	0	0	0	0	1	02	2	1	1	1	0
M	5	0	1	1	1	0	0	1	0	2	02	2	1	1	1	0
M	2	0	0	1	0	0	0	1	0	1	02	2	1	1	1	0
F	3	0	1	1	0	0	0	1	0	1	02	2	1	1	1	0
M	2	0	0	1	1	1	0	1	0	1	02	2	1	1	1	0
M	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	02	2	1	1	1	0
M	3	1	1	1	0	0	0	1	0	2	12	2	2	1	1	0
M	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	13	2	1	1	1	0
M	3	1	1	0	0	1	0	1	0	2	12	3	1	1	1	0

11 11 11
 FALL

ANEXO 8

s	e	DM	HAS	hiii	tab	IgA	IgG	IgM	previo	ahora	HDL	Col	Igi	HF	sist	IMC	Fr	%	ENF	fib
M	57	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	34	180	0	0	0120/70	25	14	1	1	290
M	63	1	0	1	0	1.64	1.256<1.16	0	0	40	249	0	0	0110/60	27	18	3	1	5 280	
M	61	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	32	160	0	0	0110/70	25	15	1	1	2 260
M	66	0	1	0	1	1.32	1.256<1.16	1	0	38	221	0	0	0130/70	27	19	13	6	3 300	
M	58	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	38	190	0	0	0120/70	26	14	1	1	2 300
M	77	0	0	0	0	0	1.32	1.64<1.16	0	0	43	178	0	0	0120/70	26	16	2	1	2 280
M	59	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	37	160	0	0	0110/70	25	12	1	1	2 260
F	62	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	34	168	0	0	0110/70	24	21	1	1	2 280
F	78	0	0	0	0	0	1.32	1.64<1.16	0	0	50	140	0	0	0140/60	25	23	1	7	294
M	60	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	42	196	0	0	0130/70	26	15	1	1	2 278
M	67	0	0	0	0	0<1.16	1.256<1.16	0	0	35	235	0	0	0120/70	29	18	3	2	256	
M	70	0	0	0	0	0	1.64	1.512<1.16	0	0	46	231	0	0	0130/60	29	18	3	2	281
F	78	0	0	0	0	0	1.32	1.64<1.16	0	0	41	212	0	0	0120/56	26	22	1	5	279
M	66	0	1	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	56	254	0	0	0120/66	24	17	2	7	267
F	68	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	60	180	0	0	0120/70	24	20	0	5	234
M	61	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	37	171	0	0	0120/80	26	14	1	1	2 231
M	73	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	48	212	0	0	0131/69	30	18	3	1	310
M	68	0	0	0	0	0	1.64	1.128<1.16	0	0	24	145	0	0	0130/70	27	19	3	7	321
F	61	0	0	0	0	0	1.32	1.64<1.16	0	0	48	228	0	0	0120/80	24	22	1	4	312
M	65	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	48	226	0	0	0120/80	25	16	2	3	314
M	68	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	34	174	0	0	0150/85	23	19	3	2	311
M	55	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	26	186	0	0	0130/80	30	17	2	1	221
F	61	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	33	153	0	0	0110/70	24	21	1	1	2 321
M	66	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	44	164	0	0	0140/70	22	16	2	2	314
M	68	0	0	0	0	1<1.16	1.256<1.16	0	0	21	238	0	0	1127/56	28	25	11	8	343	
M	70	0	0	0	0	0<1.16	<1.32	<1.16	0	0	38	126	0	0	0125/64	21	16	2	8	323
M	66	0	0	0	1	1.32	1.256<1.16	0	0	24	165	0	0	0150/90	28	24	9	8	301	
F	78	0	1	0	0	0	1.32	1.64<1.16	0	0	42	142	0	0	0130/80	29	23	1	2	318
M	61	0	0	0	0	0	1.16	1.512<1.16	0	0	37	180	0	0	0120/75	27	14	1	1	2 60
M	58	0	0	0	0	0	1.16	1.128<1.16	0	0	38	190	0	0	0120/70	26	14	1	1	3 00
M	59	0	0	0	0	0	1.256	1.64<1.16	0	0	37	160	0	0	0110/70	25	12	1	1	2 260
M	60	0	0	0	0	0	1.32	1.128<1.16	0	0	42	196	0	0	0130/70	26	15	1	1	2 278
M	61	0	0	0	0	0	1.16	1.64<1.16	0	0	37	180	0	0	0120/75	27	14	1	1	2 60
F	62	0	0	0	0	0	1.64	1.256<1.16	0	0	34	168	0	0	0110/70	24	20	0	2	280
M	64	0	0	0	0	1<1.16	<1.32	<1.16	0	0	21	238	0	0	1127/56	28	25	11	8	343
M	78	0	0	0	1	1.64	1.256<1.16	0	0	37	180	0	0	0120/75	27	14	1	1	2 60	
M	78	0	0	0	0	0<1.16	1.512<1.16	0	0	21	238	0	0	1127/56	28	25	11	8	343	
M	49	0	0	0	0	0	1.32	1.512<1.16	0	0	31	127	0	0	0125/70	26	12	1	1	3 22
M	56	0	1	0	0	0	1.64	1.32<1.16	0	0	29	124	0	0	0180/100	28	20	4	1	282
M	53	0	0	0	0	1<1.16	1.64<1.16	0	0	28	122	0	0	0125/70	30	14	1	1	2 312	
M	54	0	0	0	0	<1.16	1.64<1.16	0	0	34	100	0	0	0120/80	27	12	1	1	2 281	
M	64	0	0	0	0	0<1.16	<1.16	<1.16	0	0	34	120	0	0	0130/70	19	16	2	2	299
F	49	0	0	0	0	0	1.16	1.64<1.16	0	0	28	101	128	0	0120/70	27	9	0	3	423
F	81	1	1	1	0	0	1.16	1.128<1.16	0	0	35	251	110	0	0140/80	28	29	3	3	433
F	42	0	0	0	0	0<1.16	01:32<1.16	0	0	33	110	119	0	0120/60	26	9	0	1	2 33	

s	e	DM	HAS	hill	tab	IgA	IgG	IgM	previo	ahora	HDL	Col	Igl	HF	sist	IMC	Fr	%	ENF	fib
F	50	0	1	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	28	144	107	0	0	0.135/90	26	13	1	2.98
M	40	0	0	0	0	<1:1.16	<1:32	<1:16	0	0	35	154				1.110/70	25	10	1	1.275
F	82	0	0	0	0	<0:1.16	1.32	<1:16	0	0	31	100	92	0	0	0.180/80	27	28	3	4.257
M	53	1	1	0	0	1.16	1.32	<1:16	0	0	38	253				0.160/80	24	25	9	1.289
M	41	0	0	0	0	<0:1.16	1.32	<1:16	0	0	34	170				0.120/80	25	8	0	0.401
M	58	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	32	118				0.120/70	26	14	1	1.310
M	62	1	0	1	0	1.64	1.256	<1:16	0	0	42	310				0.110/60	26	18	3	1.294
M	60	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	30	140				0.100/60	26	15	1	3.258
M	65	0	1	0	1	1.32	1.256	<1:16	1	0	45	240				0.130/70	27	19	13	6.325
M	58	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	38	190				0.120/70	26	14	1	2.302
M	77	0	0	0	0	0.32	1.64	<1:16	0	0	43	178				0.120/70	26	16	2	1.290
M	59	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	37	160				0.110/70	25	12	2	2.360
F	62	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	34	168				0.110/70	24	21	1	2.250
F	79	0	0	0	0	0.32	1.64	<1:16	0	0	50	140				0.140/60	25	23	1	7.288
M	63	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	42	196				0.130/70	26	15	1	1.277
M	69	0	0	0	0	<0:1.16	1.256	<1:16	0	0	35	235				0.120/70	27	18	3	2.255
M	71	0	0	0	0	0.64	1.512	<1:16	0	0	46	231				0.130/60	28	18	3	2.278
F	75	0	0	0	0	0.32	1.64	<1:16	0	0	41	212				0.120/56	27	22	1	5.274
M	85	0	1	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	56	254				0.120/66	23	17	2	7.265
F	69	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	60	180				0.120/70	26	20	0	5.233
M	60	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	36	170				0.120/80	25	14	1	2.230
M	72	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	47	213				0.131/69	31	18	3	1.309
M	68	0	0	0	0	0.64	1.128	<1:16	0	0	25	146				0.130/70	26	19	3	7.319
F	81	0	0	0	0	0.32	1.64	<1:16	0	0	47	225				0.120/80	25	22	1	4.318
M	66	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	47	227				0.120/80	24	16	2	3.313
M	67	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	35	178				0.150/85	22	19	3	2.312
M	58	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	28	185				0.130/80	31	17	2	1.229
F	62	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	32	152				0.110/70	23	21	1	2.327
M	66	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	43	161				0.140/70	21	16	2	2.316
M	66	0	0	0	0	<1:1.16	1.256	<1:16	0	0	22	339				1.127/56	29	25	11	8.353
M	71	0	0	0	0	<0:1.16	<1:32	<1:16	0	0	37	124				0.125/64	22	16	2	8.323
M	85	0	0	0	1	1.32	1.256	<1:16	0	0	25	150				0.150/90	27	24	9	8.303
F	77	0	1	0	0	0.32	1.64	<1:16	0	0	41	142				0.130/80	28	23	1	2.315
M	62	0	0	0	0	0.16	1.512	<1:16	0	0	38	171				0.120/75	26	14	1	1.271
M	58	0	0	0	0	0.16	1.128	<1:16	0	0	38	189				0.110/70	25	14	1	1.301
M	66	1	0	1	1	1.32	1.64	<1:16	1	1	25	256				0.110/70	27	27	22	0.318
M	71	0	0	0	0	0.64	1.64	<1:16	0	1	28	182				0.130/70	28	21	4	0.320
M	46	1	0	1	0	1.32	1.64	<1:16	0	1	92	156				0.140/95	30	8	0	0.358
M	83	1	0	0	0	<1:1.16	<1:32	<1:16	0	1	36	139				0.160/90	38	25	9	0.254
M	72	0	1	1	1	<1:1.16	1.32	<1:16	1	1	20	158				0.134/60	28	20	14	0.399
M	51	0	0	0	0	1.512	1.512	<1:16	0	1	27	192				0.160/100	31	20	4	1.399
F	77	0	1	1	1	1.32	1.64	<1:16	1	1	29	285	150			1.160/100	26	33	13	0.338
M	86	0	1	0	0	0.64	1.64	<1:16	0	1	29	210				0.120/85	28	22	6	0.338
F	82	0	1	0	1	1.32	1.64	<1:16	0	1	28	123	135			1.140/70	27	29	3	0.338
F	83	0	0	0	0	0.64	1.64	<1:16	0	1	30	125	154			0.110/70	26	23	0	0.338
M	56	0	0	0	0	<0:1.16	1.32	<1:16	0	1	26	194				0.120/70	28	16	2	0.271
M	58	1	0	0	1	1.64	1.512	<1:16	1	1	26	191				0.120/70	26	22	17	0.271
M	86	1	1	1	1	1.64	0.132	<1:16	0	1	35	101				1.190/100	26	28	17	0.355
M	66	0	0	0	0	1.32	1.256	<1:16	1	1	30	158				0.120/68	26	18	13	0.235

s	e	DM	HAS	hill	tab	IgA	IgG	IgM	previo	ahora	HDL	Col	Igl	HF	sisl	IMC	Fr	%	ENF	fib	
M	77	1	1	1	1	<1:16	1.64<1:16	1	1	43	210			1130/70	27	23	17		0	235	
M	51	1	1	1	0	1.64	1.32<1:16	1	1	42	225			0159/80	27	20	4		0	235	
M	67	0	1	0	1	1.256	1.512<1:16	0	1	25	91			0160/60	26	27	12		0	235	
M	68	0	1	0	1	1.32	01:32<1:16	0	1	25	154	109		0140/70	27	25	9		0	235	
M	87	0	0	1	0	1.64	1.102<1:16	1	1	35	139			1100/60	26	17	11		0	235	
F	64	0	1	1	0	1.32	1.64<1:16	0	1	38	142	127		0110/60	20					0	216
M	43	0	0	0	0	1.64	1.64<1:16	0	1	34	128			0110/70	24	9	0		0	318	
M	67	0	1	0	0	1.32	1.256<1:16	0	1	25	170			0130/80	25	20	4		0	322	
M	81	1	1	1	1	1.16	1.64<1:16	0	1	16	133	176		0140/80	29	29	17		0	322	
M	56	0	1	0	1	1.16	1.128<1:16	0	1	25	119	93		0140/60	28	22	6		0	324	
F	69	1	1	0	1	1.16	1.64<1:16	0	1	18	140	193		0130/60	27					0	304
M	50	0	1	1	1	1.16	1.64<1:16	1	1	30	110			0140/70	26	13	8		0	304	
M	40	0	1	1	1	1.16	1.64<1:16	0	1	43	109			0145/70	27	15	1		0	304	
F	76	0	0	0	1	<1:16	1.128<1:16	0	1	39	177	158		0120/70	26					0	304
M	62	1	1	0	1	<1:17	2.128<1:17	0	1	37	123			0160/70	30	25	9		0	373	
M	58	0	1	0	1	<1:16	01:32<1:16	0	1	39	148			1150/90	27	20	4		0	373	
M	71	1	1	1	1	<1:16	1.256<1:16	0	1	41	159			0130/70	25	25	9		0	373	
F	77	0	1	0	0	<1:16	1.64<1:16	0	1	29	127			0110/70	25					0	657
F	83	0	1	1	0	<1:16	01:32<1:16	1	1	24	110	95		1160/80	22					0	657
M	58	0	1	1	1	<1:16	1.256<1:16	1	1	27	108	136		1120/70	27	16	11		0	515	
M	68	0	0	0	1	<1:16	01:32<1:16	1	1	37	210	150		0110/70	27	19	13		0	384	
M	57	0	1	0	1	<1:16	<1:32<1:16	0	1	26	199			0150/70	31	24	9		0	344	
M	47	0	1	0	0	1.102	1.256<1:16	0	1	34	148			0140/80	31	14	1		0	344	
M	41	0	0	1	1	<1:16	1.128<1:16	0	1	28	246			0160/80	32	18	3		0	344	
M	81	1	0	0	1	1.64	1.102<1:16	1	1	32	256			0130/80	32	24	19		0	344	
M	40	0	1	1	0	<1:16	01:32<1:16	0	1	42	211			0120/80	33	9	0		0	244	

ESTE CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo 9

SEXO

	Frecuencia	Porcentaje
M	67	76.7
F	58	23.3
Total	120	100.0

EDAD

	Frecuencia	Porcentaje
40 - 49 años	11	9.2
50 - 59 años	25	20.8
60 - 69 años	51	42.5
70 - 79 años	23	19.2
>80 años	10	8.3
Total	120	100.0

OBESIDAD

	Frecuencia	Porcentaje
0	106	88.3
1	14	11.7
Total	120	100.0

DM

	Frecuencia	Porcentaje
0	104	86.7
1	16	13.3
Total	120	100.0

HAS

	Frecuencia	Porcentaje
0	89	70.8
1	35	29.2
Total	120	100.0

Dislipidemia

	Frecuencia	Porcentaje
0	100	83.3
1	20	16.7
Total	120	100.0

IAM previo

	Frecuencia	Porcentaje
0	105	87.5
1	15	12.5
Total	120	100.0

AHF

	Frecuencia	Porcentaje
0	107	89.2
1	13	10.8
Total	120	100.0

Tabaquismo

	Frecuencia	Porcentaje
0	84	70.0
1	36	30.0
Total	120	100.0

Enfermedades

	Frecuencia	Porcentaje
IAM	39	32.5
IAM	39	32.5
Infectológicas	29	21.7
Infectológicas	29	21.7
Quirúrgicas	26	21.7
Quirúrgicas	26	21.7
Endocrinológicas	5	4.2
Endocrinológicas	5	4.2
Neurológicas	3	2.5
Neurológicas	3	2.5
Nefrológicas	5	4.2
Nefrológicas	5	4.2
Oncológicas	2	1.7
Oncológicas	2	1.7
Gastrointestinales	6	5.0
Gastrointestinales	6	5.0
Traumatológicas	6	5.0
Traumatológicas	6	5.0
Total	120	100.0
Total	120	100.0

Framingham

	Frecuencia	Porcentaje
0	10	8.3
0	10	8.3
1	83	69.2
1	83	69.2
2	26	21.7
2	26	21.7
3	1	.8
3	1	.8
Total	120	100.0
Total	120	100.0

Fibrinógeno

	Frecuencia	Porcentaje
0	98	81.7
0	98	81.7
1	22	18.3
1	22	18.3
Total	120	100.0
Total	120	100.0

IgA

	Frecuencia	Porcentaje
<1.1G	60	50.0
<1.1G	60	50.0
1.1G - 1.25G	59	49.2
1.1G - 1.25G	59	49.2
>1.25G	4	3.3
>1.25G	4	3.3
Total	120	100.0
Total	120	100.0

IgG

	Frecuencia	Porcentaje
<1.32	38	31.7
<1.32	38	31.7

1.32 - 1.256	72	60.0
>1.513	10	8.3
Total	120	100.0

IgM

	Frecuencia	Porcentaje
<1.16	117	97.5
>1.16	3	2.5
Total	120	100.0

TRABAJO CON
MATERIALES PELIGROSOS

ANEXO 10

Sexo e IgM

		IGM		TOTAL
		<1:16	>1:16	
Sexo	F	27	1	28
	M	90	2	92
Total		117	3	120

Sexo e IgA

		IGA		TOTAL
		<1:16	>1:16	
Sexo	F	12	16	28
	M	48	44	92
Total		60	60	120

Sexo e IgG

		IGG		TOTAL
		<1:32	>1:32	
Sexo	F	7	21	28
	M	31	61	92
Total		38	82	120

Edad e IgM

		IGM		TOTAL
		<1:16	>1:16	
Edad	40 - 49 años	11		11
	50 - 59 años	25		25
	60 - 69 años	50	1	51
	70 - 79 años	22	1	23
	>80 años	9	1	10
Total		117	3	120

Edad e IgA

		IGA		TOTAL
		<1:16	>1:16	
		<1:16	>1:16	
Edad	40 - 49 años	5	6	11
Edad	40 - 49 años	5	6	11
	50 - 59 años	15	10	25
	50 - 59 años	15	10	25
	60 - 69 años	27	24	51
	60 - 69 años	27	24	51
	70 - 79 años	10	13	23
	70 - 79 años	10	13	23
	>80 años	3	7	10
	>80 años	3	7	10
Total		60	60	120
Total		60	60	120

Edad e IgG

		IGG		TOTAL
		<1:32	>1:32	

INSTITUTO CON
 FALTA DE ORDEN

Edad	40 - 49 años	1	10	11
	50 - 59 años	10	15	25
	60 - 69 años	22	29	51
	70 - 79 años	4	19	23
	>80 años	1	9	10
Total		38	82	120

Obesidad e IgM

		IGM		TOTAL
		<1:16	>1:16	
Obesidad	0	104	2	106
	1	13	1	14
Total		117	3	120

Obesidad e IgA

		IGA		TOTAL
		<1:16	>1:16	
Obesidad	0	51	55	106
	1	9	5	14
Total		60	60	120

Obesidad e IgG

		IGG		TOTAL
		<1:32	>1:32	
Obesidad	0	32	74	106
	1	6	8	14
Total		38	82	120

DM e IgM

		IGM		TOTAL
		<1:16	>1:16	
DM	0	102	2	104
	1	15	1	16
Total		117	3	120
Total		117	3	120

DM e IgA

		IGA		TOTAL
		<1:16	>1:16	
		<1:16	>1:16	
DM	0	57	47	104
DM	0	57	47	104
	1	3	13	16
	1	3	13	16
Total		60	60	120
Total		60	60	120

DM e IgG

		IGG		TOTAL
		<1:32	>1:32	
		<1:32	>1:32	

TRABAJOS CON
FALLA DE ORIGEN

DM	0	37	67	104
	1	1	19	16
Total		38	82	120

HAS e IgM

		IGM		TOTAL
		<1:16	>1:16	
HAS	0	83	2	85
	1	34	1	35
Total		117	3	120

HAS e IgA

		IGA		TOTAL
		<1:16	>1:16	
HAS	0	48	37	85
	1	12	23	35
Total		60	60	120

HAS e IgG

		IGG		TOTAL
		<1:32	>1:32	
HAS	0	34	51	85
	1	4	31	35
Total		38	82	120

Dislipidemia e IgM

		IGM		TOTAL
		<1:16	>1:16	
Dislipidemia	0	98	2	100
	1	19	1	20
Total		117	3	120

Dislipidemia e IgA

		IGA		TOTAL
		<1:16	>1:16	
Dislipidemia	0	53	47	100
Dislipidemia	0	53	47	100
	1	7	13	20
	1	7	13	20
Total		60	60	120
Total		60	60	120

Dislipidemia e IgG

		IGG		TOTAL
		<1:32	>1:32	
Dislipidemia	0	38	62	100
Dislipidemia	0	38	62	100
	1		20	20
	1		20	20
Total		38	82	120
Total		38	82	120

FALLA AL CONCERN
 FALLA AL CONCERN

Total	117	3	120
-------	-----	---	-----

Tabaquismo e IgA

	IGA		TOTAL
	<1:16	>1:16	
Tabaquismo	0	45	39
	1	15	21
Total	60	60	120

Tabaquismo e IgG

	IGG		TOTAL
	<1:32	>1:32	
Tabaquismo	0	34	50
	1	4	32
Total	38	82	120

Enfermedades e IgM

		IGM		TOTAL
		<1:16	>1:16	
Enfermedades	IAM	37	2	39
	Infectológicas	26		26
	Quirúrgicas	26		26
	Endocrinológicas	5		5
	Neurológicas	3		3
	Nefrológicas	5		5
	Oncológicas	2		2
	Gastrointestinales	5	1	6
	Traumatológicas	8		8
	Total		117	3
Total		117	3	120

Enfermedades e IgA

		IGA		TOTAL	
		<1:16	>1:16		
Enfermedades	IAM	15	24	39	
	Infectológicas	11	15	26	
	Infectológicas	11	15	26	
	Quirúrgicas	20	6	26	
	Quirúrgicas	20	6	26	
	Endocrinológicas	3	2	5	
	Endocrinológicas	3	2	5	
	Neurológicas	1	2	3	

CON
 ITALIA DA COPRA

	Nefrológicas	2	3	5
	Oncológicas		2	2
	Gastrointestinales	2	4	6
	Traumatológicas	6	2	8
	Total	60	60	120

Enfermedades e IgG

Enfermedades	IGG	TOTAL		
		<1:32	>1:32	
	IAM	2	37	39
	Infectológicas	10	16	26
	Quirúrgicas	16	10	26
	Endocrinológicas	3	2	5
	Neurológicas		3	3
	Nefrológicas	2	3	5
	Oncológicas		2	2
	Gastrointestinales	2	4	6
	Traumatológicas	3	5	8
	Total	38	82	120

Framingham e IgM

Framingham	IGM		TOTAL
	<1:16	>1:16	
	0	10	10
	1	82	83
	2	24	26
	3	1	1
	Total	117	120

Framingham e IgA

Framingham	IGA		TOTAL
	<1:16	>1:16	
	0	5	10
	0	5	10
	1	44	83
	1	44	83
	2	11	26
	2	11	26
	3		1
	3		1
	Total	60	120
	Total	60	120

Framingham e IgG

Framingham	IGG		TOTAL
	<1:32	>1:32	
	0	2	10
	0	2	10
	1	33	83
	1	33	83
	2	3	26

TOME CON
 FALSA DE OIGEN

			3	
	3		1	1
Total	38	82	120	

Fibrinógeno e IgM

		IGM		TOTAL
		<1:16	>1:16	
Fibrinógeno	0	96	2	98
Total	1	21	1	22
Total		117	3	120

Fibrinógeno e IgA

		IGA		TOTAL
		<1:16	>1:16	
Fibrinógeno	0	47	51	98
Total	1	13	9	22
Total		60	60	120

Fibrinógeno e IgG

		IGG		TOTAL
		<1:32	>1:32	
Fibrinógeno	0	36	62	98
Total	1	2	20	22
Total		38	82	120

IAM e IgM

		IGM		TOTAL
		<1:16	>1:16	
Pacientes con IAM		79	1	80
Controles		38	2	40
Total		117	3	120

IAM e IgA

		IGA		TOTAL
		<1:16	>1:16	
Pacientes con IAM		46	34	80
Controles		14	26	40
Total		60	60	120
Total		60	60	120

IAM e IgG

		IGG		TOTAL
		<1:32	>1:32	
		<1:32	>1:32	
Pacientes con IAM		36	44	80
Pacientes con IAM		36	44	80
Controles		2	38	40
Controles		2	38	40
Total		38	82	120
Total		38	82	120

TRABAJO CON
FAMILIA DE CIBIEN

IAM previo e IgM

		IGM		TOTAL
		<1:16	>1:16	
IAM previo	0	103	2	105
	1	14	1	15
Total		117	3	120

IAM previo e IgA

		IGA		TOTAL
		<1:16	>1:16	
IAM previo	0	55	50	105
	1	5	10	15
Total		60	60	120

IAM previo e IgG

		IGG		TOTAL
		<1:32	>1:32	
IAM previo	0	38	67	105
	1		15	15
Total		38	82	120

AHF e IgM

		IGM		TOTAL
		<1:16	>1:16	
AHF	0	105	2	107
	1	12	1	13
Total		117	3	120

AHF e IgA

		IGA		TOTAL
		<1:16	>1:16	
AHF	0	51	56	107
	1	9	4	13
Total		60	60	120

AHF e IgG

		IGG		TOTAL
		<1:32	>1:32	
AHF	0	36	71	107
AHF	0	36	71	107
	1	2	11	13
	1	2	11	13
Total		38	82	120
Total		38	82	120

Tabaquismo e IgM

		IGM		TOTAL
		<1:16	>1:16	
Tabaquismo	0	82	2	84
Tabaquismo	0	82	2	84
	1	35	1	36

TESIS DOCTORAL
 FARMACIA DE ANÁLISIS

ANEXO 11

Sexo e IAM

		Pacientes con IAM	Controles	Total
Sexo	M	32	60	92
	F	8	20	28
Total		40	80	120

Edad e IAM

		Pacientes con IAM	Controles	Total
Edad	40 - 49 años	6	5	11
	50 - 59 años	9	16	25
	60 - 69 años	10	41	51
	70 - 79 años	7	16	23
	> 80 años	8	2	10
Total		40	80	120

Obesidad e IAM

		Pacientes con IAM	Controles	Total
Obesidad	0	31	75	106
	1	9	5	14
Total		40	80	120

DM e IAM

		Pacientes con IAM	Controles	Total
DM	0	26	78	104
	1	12	4	16
Total		40	80	120

HAS e IAM

		Pacientes con IAM	Controles	Total
HAS	0	15	70	85
	1	25	10	35
Total		40	80	120

Dislipidemia e IAM

		Pacientes con IAM	Controles	Total
Dislipidemia	0	23	77	100
	1	17	3	20
Total		40	80	120

IAM previo e IAM

		Pacientes con IAM	Controles	Total
IAM previo	0	27	78	105
IAM previo	0	27	78	105
	1	13	2	15
	1	13	2	15
Total		40	80	120
Total		40	80	120

AHF e IAM

		Pacientes con IAM	Controles	Total
AHF	0	33	75	107
AHF	0	33	75	107
	1	8	5	13
	1	8	5	13
Total		40	80	120
Total		40	80	120

Tabaquismo e IAM

1 LINE CON
 TRAMA DE ORIGEN