

11219



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR. DANIEL MÉNDEZ HERNANDEZ"



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOLOGÍA E INFECTOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE
COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA EN PACIENTES CON VIH-SIDA."**

Tesis de Posgrado
No. 2005-3506-02

Para obtener el título de Especialista
en Infectología y Ecología Médica Adultos

Centro Médico la Raza
Hospital de infectología

PRESENTA:

Dra. Maricela Valerio Minero



JEFATURA DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

Asesores:

Dra. Verónica Gaona Flores, Internista e Infectóloga, Jefatura de Enseñanza e Investigación en Salud, Hospital de Infectología CMLR.

Dra. Guadalupe de los Angeles García Elorriaga, Doctora en microbiología, Investigador asociado a la Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología, Hospital de Infectología CMLR.

Dr. Rogelio Navarrete Castro, Internista e Infectólogo, Adscrito al Servicio de Infectología Adultos, Hospital de Infectología CMLR.

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2005

0349557



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

PRESENTACIÓN DE TESIS

Dra. Verónica Gaona Flores
Jefatura de Enseñanza e Investigación en Salud
Hospital de Infectología CMLR.

FIRMA




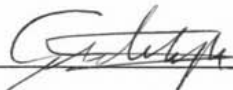
Dr. José Luis Fuentes Allen
Jefe del Servicio de Infectología Adultos
Hospital de Infectología CMLR.

FIRMA



Dra. Guadalupe de los Angeles García Elorriaga
Investigador asociado a la Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología
Hospital de Infectología CMLR.

FIRMA



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Dr. Rogelio Navarrete Castro
Médico de Base
Servicio de Infectología Adultos
Hospital de Infectología CMLR.



FIRMA

Dra. Elena Urdez Hernández
Coordinadora del Curso de Residencia en Infectología.
Servicio de Infectología Adultos
Hospital de Infectología CMLR.



FIRMA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Maricela Valerio Minero

FECHA: 27/Sep/2005

FIRMA: 

Dra. Maricela Valerio Minero
Residente de Infectología
Servicio de Infectología Adultos
Hospital de Infectología CMLR.



FIRMA

TÍTULO:

**"PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE
COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA EN PACIENTES CON VIH-SIDA."**

PRESENTA:

Dra. Maricela Valerio Minero
Residente de Infectología
Servicio de Infectología Adultos
Hospital de Infectología CMLR.

LUGAR DE REALIZACIÓN:

Departamento de Infectología Adultos. Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La Raza. Jacarandas s/n. Colonia La Raza. Delegación Azcapotzalco. México, D.F.

Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología. Hospital de Infectología. Centro Médico Nacional La Raza

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dr. César Raúl González Bonilla, Doctor en Inmunología, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología, Hospital de Infectología CMLR.
Dra. Emma González Veyrand, Radióloga Adscrita al Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital de Infectología CMLR.

AGRADEZCO POR SU COLABORACIÓN EN EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE ESTA TESIS A:

Dra. Norma Palacios Jiménez
Coordinadora de Programas
Dirección de Prestaciones Médicas
Coordinación de Educación en Salud

AGRADEZCO POR SU APOYO EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN A:

Dr. Carlos Cano Domínguez
Médico Adscrito al Servicio de Infectología Adultos
Hospital de Infectología, CMLR

Dr. Jesús Gaytán Martínez
Médico Adscrito al Servicio de Infectología Adultos
Hospital de Infectología, CMLR

Dra. Concepción Hernández García
Médico Adscrito al Servicio de Infectología Adultos
Hospital de Infectología, CMLR

Dra. Rocío Torres Ibarra
Médico Adscrito al Servicio de Infectología Adultos
Hospital de Infectología, CMLR

Dr. Francisco Arreguin Porras
Médico Residente de Cardiología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dra. Maribel Ávila Morán
Médico Residente de Infectología
Servicio de Infectología Adultos
Hospital de Infectología, CMLR

AGRADEZCO POR LA TRADUCCIÓN DEL RESUMEN A:
Aldo Valerio Minero

ÍNDICE

Resumen	8
Abstract	10
Introducción	12
Planteamiento del problema	16
Hipótesis	16
Objetivos	16
Sujetos, material y métodos	17
Análisis estadístico	20
Resultados	21
Discusión	31
Conclusiones	34
Anexos	35
Referencias	37
Esquemas	40

RESUMEN

Valerio-Minero M, Gaona-Flores V, García-Elorriaga G, Navarrete-Castro R, González-Veyrand E, González-Bonilla C. Presencia de anticuerpos anti-*Chlamydomydia pneumoniae* como factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis carotídea en pacientes con VIH-SIDA.

Objetivo: Determinar si la infección o exposición a *Chlamydomydia pneumoniae* (*C.pneumoniae*) se asocia como factor de riesgo para aterosclerosis en pacientes con VIH-SIDA

Diseño: Estudio de casos y controles.

Material y Métodos: El estudio se realizó en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS. Se incluyó pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de VIH-SIDA, en Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TARAA). De octubre del 2004 a julio del 2005, se eligió a 52 pacientes, 43 aceptaron ingresar al estudio. Se les realizó mediciones de peso, talla, tensión arterial, perfil de lípidos, glucemia, CD4, carga viral, y serología para *C. pneumoniae*, *C. trachomatis* y *C. psittaci*. Se definió como casos a los pacientes portadores de VIH-SIDA con TARAA y presencia de aterosclerosis carotídea y/o cerebral. Los controles fueron pacientes portadores de VIH-SIDA con TARAA y sin aterosclerosis. La aterosclerosis se documentó mediante la realización de un ultrasonido doppler carotídeo y transcaneal. Para buscar anticuerpos anti-*C. pneumoniae*, se usó la prueba de microinmunofluorescencia para la determinación de Inmunoglobulina M (IgM) e Inmunoglobulina G (IgG).

Se buscó otras variables de confusión como: tratamiento con inhibidores de proteasa, DM tipo 2, HAS, tabaquismo, alcoholismo, dislipidemia, obesidad, sobrepeso y cardiopatía isquémica.

Método estadístico: Se calcularon razones de momios, estimando un IC del 95%. Se realizó análisis univariado y multivariado para identificar los factores de riesgo relacionados con aterosclerosis.

Resultados:

Se encontró 16 casos y 27 controles. Un total de 13 hombres (81%) y 3 mujeres (19%) en el grupo de casos y 20 hombres (74%) y 7 mujeres (26%) entre los controles. La edad promedio del grupo de casos fue de 38.44 años y 39.07 años en los controles. Los casos tuvieron un promedio de 8 años con diagnóstico de VIH y los controles 8.19 años. Se evidenció el riesgo para aterosclerosis calculando razón de momios (OR) para cada título de IgG anti-*C.pneumoniae*. Un título de 1:8 tuvo un OR de 0.80 con un IC 95% (0.17 - 3.8), un título de 1:16 tuvo un OR de 0.15 con un IC 95% (0.18 - 1.41), un título de 1:32 tuvo un OR de 1.61 con un IC 95% (1.27 - 2.04), un título de 1:64 tuvo un OR de 3.05 IC 90% (2.15 - 15.9) y un título de 1:254 tuvo un OR de 1.32 IC 95% (0.25 - 6.86). Un título de IgG anti-*C.pneumoniae* de 1:64 aumentó sustancialmente el riesgo de aterosclerosis. En el análisis univariado se encontró que la dislipidemia mixta da un OR de 7.5 IC 95% (1.29 - 43.6), hipercolesterolemia con un OR de 3.71 IC 95% (0.3 - 44.6), diabetes mellitus 2 con un OR de 3.07 IC 95% (1.96 - 4.8), tabaquismo con OR de 1.87 IC 95% (0.53 - 6.53), la hipertensión arterial sistémica al igual que lipodistrofia con un OR de 1.14 IC 95% (0.17 - 7.69). Se realizó un análisis simultáneo, separando el grupo de pacientes con hipertrigliceridemia y sin hipertrigliceridemia. En el grupo de pacientes sin hipertrigliceridemia pero con anticuerpos positivos se encontró que para un título de 1:16 el OR fue de 0.25, $p=0.22$ con un IC 95% (0.01 - 3.24), para un título de 1:64 el OR fue de 7.5, $p<0.05$ con un IC 95% 3.15-23.33, y para un título de 1:256 el OR fue de 2.0, $p=0.53$ con un IC 95% (0.11 - 66.6). Este OR se elevó al momento de considerar al grupo de pacientes con hipertrigliceridemia y anticuerpos positivos. De tal manera que, a títulos de 1:16 se encontró un OR de 1.13, $p=0.52$ con un IC 95% (0.23 - 5.39), para un título de 1:64 el OR fue de 25.5, $p=0.02$ con un IC 95% (1.21 - 1,217) y para un título de 1:256 el OR fue de 2.67, $p=0.47$ con un IC 95% (0 - 71). Estos resultados sugieren que la coexistencia de la hipertrigliceridemia y la infección por *C.pneumoniae* aumentó significativamente el riesgo de aterosclerosis.

Se realizó un análisis multivariado para evaluar la relación de títulos IgG anti-*C.pneumoniae*, obesidad, sobrepeso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta y tratamiento con inhibidores de proteasas y la aterosclerosis, encontrando que únicamente la presencia de hipertrigliceridemia (f=6.65, con p=0.01), la presencia de tratamiento con IP (f=4.74, con p=0.03) y la presencia de dislipidemia mixta (f=7.89, con p=0.007) fueron significativas.

Conclusiones:

En este estudio confirmamos que la aterosclerosis es una enfermedad multicausal, en la cual, la dislipidemia mixta, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus 2, son los tres principales factores de riesgo para aterosclerosis. La exposición a *C.pneumoniae*, tiene asociación para el desarrollo de aterosclerosis, la cual, se ve exacerbada hasta tres veces, en los pacientes con hipertrigliceridemia concomitante. El título considerado como valor de corte positivo según la literatura mundial es de 1:16, pero este estudio encontró que el título que más significativamente aumenta el riesgo de aterosclerosis en estos pacientes es de 1:64. Se debe mantener un buen control de colesterol, triglicéridos y glucemia en estos pacientes para impedir que se vayan sumando factores de riesgo para aterosclerosis. Recomendamos realizar a todos los pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA una serología para determinar la exposición a *C.pneumoniae* ya que la presencia de estos anticuerpos es ya un factor de riesgo para aterosclerosis.

Palabras clave: *Clamydophila pneumoniae*, factor de riesgo, aterosclerosis, VIH.

ABSTRACT

Gaona-Flores V, García-Elorriaga G, Valerio-Minero M, Navarrete-Castro R, González-Veyrand E, González-Bonilla C. Presence of anti-*Chlamydomydia pneumoniae* as a risk factor for the development of carotid atherosclerosis in HIV patients.

Objective: Determine whether the infection or exposition to *C. pneumoniae* is associated as a risk factor for atherosclerosis in HIV patients.

Design: Cases and controls study.

Materials and Methods: The study took place in the Infectology Hospital of "La Raza" National Medical Center of IMSS. HIV patients over 18 years old who were on HAART were included. From October 2004 to July 2005, 52 patients were chosen; only 43 accepted to enter the study. They were taken measurements of weight, height, arterial pressure, lipids profile, glycemia, CD4, viral charge, and serology for *C. pneumoniae*, *C. trachomatis* and *C. psittaci*. HIV patients on HAART, with presence of carotid or brain atherosclerosis were defined as case studies. The controls were HIV patients on HAART and without presence of carotid or brain atherosclerosis. The atherosclerosis was documented with the presence of atheroma plaques detected by a carotid and transcranial Doppler ultrasound. To determine the titers of anti-*Chlamydomydia pneumoniae* antibodies, the microimmunofluorescence test was used (MIF) for determining the in vitro seric antibodies of IgM and IgG against *C. pneumoniae*.

Several confusion variables were looked for, such as: treatment with protease inhibitors, presence of DM type 2, hypertension, tabaquism, alcoholism, dyslipidemia, obesity, overweight, and ischemic cardiopathy.

Statistic Method: Odds ratio were calculated, estimating a CI of 95%. Univariate and multivariate analysis were made to identify the factor risks related to atherosclerosis.

Results: 16 cases and 27 controls were found. A total amount of 13 men (81%) and 3 women (19%) in the cases group, and 20 men (74%) and 7 women (26%) among the controls. The average age of the cases was 38.44 and 39.07 years old in the controls. The cases group had an average of 8 years with HIV while the controls had 8.19 years. To evidence the risk for atherosclerosis we calculated an OR for each titer of IgG anti-*C.pneumoniae*. A 1:8 serology has a 0.80 OR (CI 95%, 0.17 – 3.8), a 1:16 has a 0.15 OR (CI 95%, 0.18 – 1.41), a 1:32 titer has a 1.61 OR (CI 95%, 1.27 – 2.04), a 1:64 titer has a 3.05 OR (CI 90%, 2.15 – 15.9), and a 1:254 titer has a 1.32 OR (CI 95%, 0.25 – 6.86). An IgG anti-*C.pneumoniae* of 1:64 increased substantially the risk of atherosclerosis. In the univariate analysis it was found that dyslipidemia has a 7.5 OR (CI 95%, 1.29 - 43.6), hypercholesterolemia has a 3.71 OR (CI 95%, 0.3 - 44.6), diabetes mellitus type 2 has a 3.07 OR (CI 95%, 1.96 - 4.8), tabaquism has a 1.87 OR (CI 95%, 0.53 - 6.53), hypertension, as well as hypodistrophy, has a 1.14 OR (CI 95%, 0.17 - 7.69).

A simultaneous analysis was made, dividing the group of patients with hypertriglyceridemia and those without it. For the group of patients without hypertriglyceridemia and with positive serology it was found that for a 1:16 titer the OR was 0.25, $p=0.22$ (CI 95%, 0.01 – 3.24), for a 1:64 titer the OR was 7.5, $p<0.05$ (CI 95%, 3.15-23.33), and for a 1:256 titer the OR was 2.0, $p=0.53$ (CI 95%, 0.11 - 66.6). These OR were elevated when considering the hypertriglyceridemia. For 1:16 titers it was found a 1.13 OR, $p=0.52$ (CI 95%, 0.23 - 5.39), for a 1:64 titer the OR was 25.5, $p=0.02$ (CI 95%, 1.21 - 1,217), and for a 1:256 titer the OR was 2.67, $p=0.47$ (CI 95% 0 - 71). These results suggest that the coexistence of hypertriglyceridemia and *C.pneumoniae* infection increases the risk of atherosclerosis.

A multivariate analysis was made to evaluate the relationship among positive serology, obesity, overweight, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, dyslipidemia, and treatment with protease inhibitors, finding that only the treatment with protease inhibitors and dyslipidemia were meaningful.

Conclusions: Through this study we confirmed that atherosclerosis is a multicausal disease, in which, dyslipidemia, hypercholesterolemia and diabetes were the 3 main risk factors for atherosclerosis. The exposition to *C.pneumoniae* is associated to the development of atherosclerosis, which is three times multiplied in patients with hypertriglyceridemia. A good control of cholesterol, tryglicerides and glycemia should be kept in these patients, to avoid that risk factors for atherosclerosis accumulate. We recommend to practice a serology for *C.pneumoniae* on HIV patients, due to the fact that the presence of this antibodies is already a risk factor for atherosclerosis.

Key words: *Clamydophila pneumoniae*, risk factor, atherosclerosis, HIV.

INTRODUCCIÓN.

La epidemia de VIH-SIDA ha alcanzado cifras preocupantes a nivel mundial. Hasta diciembre de 2004 existen un total de 39.4 millones de personas que viven con VIH, de los cuales, 37.2 millones son adultos y 17.6 millones son mujeres.

Durante el año 2004, a nivel mundial se reportaron un total de 4.9 millones de casos nuevos de infección por VIH. Una vez más los adultos fueron mayoría, llegando a ser 4.3 millones de estos casos. Las defunciones en todo el mundo por causa del SIDA para el año 2004, fueron 3.1 millones, de estos, 2.6 millones fueron adultos. El número de personas que viven con el VIH ha aumentado en todas las regiones del planeta, en comparación con los dos años anteriores.

Se calcula que en América Latina para 2004 hay 1.7 millones de personas vivas con VIH, con 240,000 casos nuevos de infección por VIH en 2004, con una prevalencia de 0.6% entre los adultos y un total de 95,000 defunciones durante el año 2004. (1)

En México la epidemia de VIH es un problema de salud pública, el número de casos reportados desde 1983, año en que inició la epidemia en el país, hasta el 15 de noviembre de 2004 se han contabilizado 90,043 casos de SIDA, de los cuales el 84% son hombres y el 16% mujeres. No obstante, se estima que existen en el país alrededor de 160,000 personas viviendo con VIH. En México el SIDA tiene mayor incidencia entre la población masculina. Por cada cinco casos acumulados de VIH/SIDA en hombres se ha observado un caso en mujeres. (2) El IMSS reporta que de 1983 a 2003 ha tenido 23,967 casos de SIDA (3) La prevalencia nacional en la población adulta se ha mantenido muy por debajo del 1%, pero con notables variaciones regionales. En los estados de Baja California, Distrito Federal, Quintana Roo y Yucatán, la prevalencia permanece estable alrededor del 0.5%, mientras que en Hidalgo, San Luis Potosí y Zacatecas es mucho menor, en promedio del 0.1%. (3) La prevalencia en el país entre la población adulta es de 0.3% lo que lo ubica en el lugar 77 en el mundo, y en América Latina y El Caribe el lugar 23 de 48. (3)

En el caso mexicano, de cada 100 casos acumulados de VIH/SIDA, 92 se han originado por transmisión sexual, seis por vía sanguínea y dos, vía perinatal. Durante los últimos seis años no se han presentado casos con diagnóstico debido a transfusión sanguínea y se han reducido en forma importante los casos perinatales. De acuerdo con estos datos, en México la principal vía de transmisión del VIH/SIDA es la sexual y se concentra fundamentalmente en hombres que tienen sexo con hombres. (3) En los últimos años se han observado tasas mucho mayores de VIH entre consumidores de drogas intravenosas (hasta el 6%) y varones que tienen relaciones sexuales con varones (hasta el 15%). Según el Registro de SIDA de este país, la transmisión heterosexual del VIH ha aumentado durante los últimos años. (1)

Actualmente la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) ha logrado que la supervivencia de estos pacientes sea mayor, en ocasiones a costa de una disminución en la calidad de vida debido a los efectos adversos relacionados con el tratamiento. Dentro de estos efectos podemos citar la dislipidemia, la lipodistrofia y otros más. Estos efectos implican cambios en el perfil de lípidos y un probable efecto aterogénico, el cual no ha sido aún bien demostrado. Se cree que la aterosclerosis temprana podría ser una más de las complicaciones relacionadas a los eventos adversos del TARAA.

La aterosclerosis es una enfermedad compleja, varios factores de riesgo interactúan en su génesis. Se caracteriza por una lesión arterial que engrosa la capa íntima arterial, al acumularse depósitos de grasa y capas de fibras de colágena en la misma, se puede presentar también atrofia de la capa media y en ocasiones zonas de necrosis. (4)

Dentro de los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de aterosclerosis se encuentran: diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica (HAS), dislipidemias, hiperuricemia, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, y la disminución en las concentraciones de HDL y lipoproteína-a. En últimos tiempos se han implicado también factores infecciosos, como la infección por *Chlamydomphila pneumoniae*. (4)

Chlamydomphila pneumoniae es una bacteria gram negativa, intracelular obligada que causa infecciones respiratorias agudas altas y bajas. Su distribución es mundial. Estudios seroepidemiológicos han mostrado asociación entre esta bacteria y lesiones ateroscleróticas de arterias coronarias y carótidas, en aneurismas de la aorta abdominal y en válvulas aórticas.

Chlamydomphila pneumoniae fue reconocida como una especie separada del género *clamidia* hasta 1989. La membrana celular externa de las *clamidias* consta de lipopolisacárido (LPS) estructuralmente similar al de otras bacterias gram negativas. El LPS es específico de género y por lo tanto es idéntico para las tres especies de *clamidias*, a saber: *trachomatis*, *psittaci* y *pneumoniae*. Existen también proteínas extramembranales que se comportan como epítopes específicos de especie y que pueden ser detectados mediante anticuerpos monoclonales.

Bahrmand y cols. determinaron la asociación entre la infección por *Chlamydomphila pneumoniae* y aterosclerosis, utilizando PCR (Reacción de polimerasa en cadena) para detectar la presencia de DNA de *C. pneumoniae* en 16 de 92 (17%) de especímenes arteriales con lesiones ateroscleróticas severas y 3 de 109 (3%) de especímenes arteriales con lesiones ateroscleróticas leves ($p < 0.01$) de 49 casos de autopsias con diagnóstico de muerte por causa cardiovascular. Los niveles de LDL colesterol y triglicéridos eran significativamente menores en los casos positivos para *Chlamydomphila* que en los negativos ($p < 0.05$). Además 11 de

14 casos positivos tenían solo un factor de riesgo para aterosclerosis, mientras que todos los casos negativos tenían múltiples factores de riesgo ($p < 0.05$). (5)

La infección con *C. pneumoniae* puede exacerbar significativamente las lesiones ateroscleróticas en ratones que han sido alimentados con dietas altas en colesterol durante 6 a 9 meses. Se ha reportado que un período de tan sólo 4 meses es suficiente para demostrar la aterogenicidad de *C. pneumoniae*. Mientras que el tratamiento antibiótico abolió completamente la habilidad de la *C. pneumoniae* para exacerbar las lesiones ateroscleróticas, dicho experimento sugirió que se necesitaba de infección con organismo viables para conservar la aterogenicidad de *C. pneumoniae*. (6)

La enfermedad vascular cerebral es una más de las manifestaciones de la aterosclerosis. La investigación a este respecto ha identificado que existen factores de riesgo bien definidos como: hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, dislipidemia y fibrilación auricular. Recientemente se han estudiado otros factores de riesgo como los marcadores de inflamación, la presencia de homocisteína y las infecciones como por *C.pneumoniae*. (7)

Otra de las manifestaciones de la aterosclerosis es la enfermedad coronaria que es ahora vista como una enfermedad caracterizada por inflamación que resulta en múltiples complicaciones incluyendo el síndrome coronario agudo. Se cree que la inflamación puede ser desencadenada como respuesta a una infección crónica, y se ha relacionado a la proteína C reactiva como un marcador de inflamación en estos pacientes. (8)

Una elevación en los niveles de proteína C-reactiva en pacientes con infección crónica por *Chlamydomphila pneumoniae* se ha correlacionado con mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular y menor supervivencia en pacientes con función renal normal y en pacientes con diálisis. (9)

La prevalencia de infección por *Chlamydomphila* es del 4.19% en población joven entre 18 y 26 años. Las mujeres (4.74%) tienen mayor frecuencia de infección que los hombres (3.67%). (10)

Otro estudio investigó el impacto de la antibioticoterapia en pacientes con anticuerpos anti-*Chlamydomphila* en la progresión de la aterosclerosis temprana, encontrando respuesta parcial, los 62 pacientes con anticuerpos anti-*Chlamydomphila* positivos, fueron tratados con roxitromicina, y durante el seguimiento a dos años, comparativamente con los pacientes también positivos no tratados se reportó una progresión del grosor de la íntima-media carotídea de 0.12 vs.0.07 mm/año; ($p < 0.005$) (11).

Existen otras evidencias del papel de las enfermedades infecciosas en la aterosclerosis, un estudio informó la seroprevalencia de *M. pneumoniae* mediante ELISA en una población anciana, como factor de riesgo mayor para enfermedad vascular cerebral. Usando un modelo de regresión logística, ajustado

para hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, edad y sexo, historia de cardiopatía isquémica, la razón de momios (OR) para embolia cerebral o isquemia cerebral transitoria en relación a *M. pneumoniae* IgA, IgG e IgM fue de 0.63, 1.32 y 0.52 respectivamente con IC significativos. (12)

En el Hospital de Infectología se realizó un estudio para determinar anticuerpos IgG e IgM contra *C. psittaci*, *C. trachomatis* y *C. pneumoniae* mediante microinmunofluorescencia (MIF), en suero de 70 pacientes con enfermedad cardiovascular; donde en 94.3% de los pacientes se presentó IgG contra *C. pneumoniae* vs. 37% de los individuos sanos ($p < 0.001$) (13).

Ante el cúmulo de evidencias relacionadas con la infección por *Chlamydomphila pneumoniae* y la presencia de aterosclerosis, en sus diversas formas de presentación clínica, a saber: enfermedad vascular cerebral, cardiopatía coronaria y presencia de placas ateromatosas aórticas en estudios postmortem; consideramos necesario investigar acerca de la relación de la infección por *C. pneumoniae* y la existencia de aterosclerosis en la población de pacientes con VIH-SIDA. Dada la importancia de esta población en nuestro hospital y la multiplicidad de factores de riesgo que coexisten en estos pacientes, asociados a efectos adversos de la TARAA, consideramos necesario obtener datos para identificar la presencia de anticuerpos anti-*Chlamydomphila pneumoniae* y si esto fuese un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, evaluar la necesidad de tratamiento anti-infeccioso para disminuir los riesgos de la enfermedad aterosclerosa o retrasar esta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe una relación como factor de riesgo entre la presencia de anticuerpos anti-*C. pneumoniae* y el desarrollo de aterosclerosis en pacientes con VIH-SIDA?

HIPÓTESIS

La aterosclerosis en los pacientes con VIH-SIDA se encuentra asociada a la presencia de anticuerpos anti- *Chlamydomphila pneumoniae* .

OBJETIVO GENERAL

a) Determinar si la presencia de anticuerpos anti- *Chlamydomphila pneumoniae* se asocia como factor de riesgo para aterosclerosis en pacientes con VIH-SIDA.

OBJETIVO ESPECÍFICO

a) Determinar el nivel de anticuerpos anti-*Chlamydomphila pneumoniae* que se asocia como factor de riesgo para aterosclerosis en pacientes con VIH-SIDA.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio de casos y controles, que fue realizado en el Departamento de Infectología Adultos del Hospital de Infectología y en la Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.

Se calculó el tamaño de la muestra usando el programa EPI-Info 2002, considerando un control por cada caso, un poder del 95% y un intervalo de confianza del 95%, tomando en cuenta una prevalencia de anticuerpos anti-*Chlamydomphila pneumoniae* para la población con placa de ateroma del 94.3% y una prevalencia de los mismos del 37% para el grupo de población sin placa de ateroma, información obtenida de un estudio previo realizado en el mismo hospital (13). Con esto, el tamaño mínimo de la muestra fué de 36 pacientes (18 casos y 18 controles).

Se incluyeron al estudio, pacientes derechohabientes del IMSS atendidos en el Hospital de Infectología, que fueran mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de VIH-SIDA y que estuvieran en TAARA, independientemente de la combinación de familias terapéuticas que recibiesen (ITRAN, nITRAN e IP).

El periodo de estudio fue de octubre del 2004 a julio del 2005, se eligieron 52 pacientes de los cuales 43 aceptaron ingresar al estudio, firmando el consentimiento informado, (ver anexo 1) a estos, se les realizó interrogatorio dirigido para recabar datos generales, se revisó el expediente de cada uno para obtener resultados de laboratorio anteriores: fecha de diagnóstico de VIH, tiempo de tratamiento antirretroviral, esquemas antirretrovirales usados, existencia previa de dislipidemia, hiperglucemia o lipodistrofia. A todos los pacientes se les realizaron mediciones de peso, talla, tensión arterial (T/A). Se les tomaron muestras sanguíneas para perfil de lípidos, glucemia, CD4, carga viral, y serología para *C. pneumoniae*, *C. trachomatis* y *C. psittaci* (ver anexo 2).

Se definió como caso a los pacientes portadores de VIH-SIDA con TARAA y presencia de aterosclerosis carotídea y/o cerebral. Mientras que los controles fueron aquellos pacientes portadores de VIH-SIDA con TARAA y sin presencia de aterosclerosis carotídea ni cerebral.

Se eliminaron del estudio a los pacientes que no aceptaron participar en el mismo.

La aterosclerosis se definió como la acumulación de placa aterosclerótica en las arterias carotídeas, que involucra de la placa, el incremento compensatorio del diámetro del vaso, y la remodelación vascular, con la consiguiente disminución del lumen de la arteria carótida. Para fines del estudio se documentó la presencia de aterosclerosis mediante la realización de ultrasonido doppler carotídeo y transcraneal, usando un aparato de ultrasonido modelo SONOLINE VERSA-PLUS con un transductor de 7.5 Mega Hertz, en tiempo real, con escala de grises. El

ultrasonido se realizó con el paciente en decúbito dorsal con ligera flexión del cuello, aplicándose gel conductor para mejorar la transmisión del sonido. Se exploró la proximidad de la carótida común y parte proximal de las carótidas interna y externa, de manera bilateral. Se realizó la medición del grosor de la íntima-media, tomando como punto de corte para considerar aterosclerosis carotídea un grosor mayor o igual a 1mm. Se tomó en cuenta también la presencia o ausencia de placa de ateroma y el porcentaje de estenosis de la luz. Para la medición de aterosclerosis transcraneal se colocó al paciente en decúbito dorsal, localizando el agujero de la articulación temporomandibular, en donde se obtuvo la medición de la velocidad de flujo, pico sistólico y el índice de resistencia de la arteria cerebral media derecha e izquierda.

Para determinar la presencia de anticuerpos anti-*Chlamydomphila pneumoniae*, se usó la prueba de microinmuncfluorescencia (MIF) para la determinación de anticuerpos séricos *in vitro* de IgM e IgG contra *C. pneumoniae*. (Labsystems Valaner). Dicha prueba utiliza isotiocianato de fluoresceína como marcador, cuando se presentan anticuerpos para *C. pneumoniae* en un paciente, estos se combinan con los antígenos de *C. pneumoniae* los cuales se evidencian mediante el compuesto marcador, dado su color verde al microscopio. Cada laminilla de MIF incluye 12 pozos; cada uno, contiene antígeno para *C.pneumoniae*, *C.trachomatis* y *C.psittaci* (Esquema 1).

Se realizaron las diluciones del suero de cada paciente comenzando con una dilución 1:8, e incrementando al doble progresivamente hasta alcanzar una dilución de 1:512. Posteriormente se añadieron 10uL de las diluciones de suero del paciente y una gota de los sueros control sin diluir en cada uno de los pozos de las laminillas. Las laminillas de IgG se incubaron a 37°C por 30 min, las de IgM a 37°C por 3 horas. Una vez incubadas se lavaron y se dejaron secar a 37°C. A cada pozo le fue adicionada una gota del conjugado, y se repitió el proceso de incubación, lavado y secado. Finalmente se añadió el fluido de montaje en las laminillas y se observó en microscopio de epifluorescencia. Fue considerada como reacción positiva para IgG o IgM, cuando se observaron los cuerpos elementales, cubiertos con anticuerpos específicos en imagen de "monedas", o "en anillo". El valor de corte para IgG e IgM fue un título mayor o igual a 1:16 (Esquema 2). (14 y 15)

Otras variables de confusión fueron evaluadas como: el tratamiento con inhibidores de proteasa, la presencia de DM tipo 2, HAS, tabaquismo, alcoholismo, dislipidemia, obesidad, sobrepeso y cardiopatía isquémica.

Para DM tipo 2 se tomaron en cuenta los criterios actuales aceptados por la OMS que involucran: síntomas clásicos más una de las siguientes condiciones: a) aumento de la glucemia en ayunas mayor a 126mg/dL en mas de una ocasión o b) aumento de la glucemia al azar en mas de 200mg/dL en mas de una ocasión o c) glucemia a las 2hr en la curva de tolerancia oral a la glucosa de mas de 200mg/dL (16).

El diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, se realizó conforme a los criterios del Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC-V) que clasifican como hipertensión a las cifras de presión arterial sistólica >139mmHg y, presión arterial diastólica >89mmHg, medidas en al menos dos ocasiones diferentes por dos diferentes personas (médico y enfermera) con al menos 24hr de separación entre cada medición (17).

Adicionalmente se interrogó al paciente para conocer el consumo de cigarrillos/día, y de alcohol.

Para documentar dislipidemia, se utilizaron los criterios establecidos por el Adult Treatment Panel (ATP III) que la definen como LDL colesterol >159mg/dL, Colesterol total mayor a 240mg/dL y/o HDL \geq 60mg/dL. (18)

Se fundamentó la presencia de obesidad y sobrepeso de acuerdo al índice de masa corporal (IMC). El cual se obtiene con la siguiente fórmula: Peso (kg)/Talla (m²). Se consideró sobrepeso a un IMC mayor a 25, mientras que obesidad es un IMC mayor a 30. (19)

También se investigó la presencia de cardiopatía isquémica, en sus diferentes modalidades, de angina estable, angina inestable hasta el infarto agudo al miocardio.

Un componente importante en estos pacientes es la lipodistrofia causada por el tratamiento antirretroviral, que se relaciona con factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. La lipodistrofia fue originalmente descrita como una condición caracterizada por pérdida de grasa subcutánea regional o generalizada. El término síndrome lipodistrófico en VIH ha sido usado para describir una compleja condición médica que incluye la redistribución anormal de grasa y desordenes metabólicos vistos en pacientes con VIH-SIDA que reciben inhibidores de proteasas. Se han descrito adicionalmente otras condiciones como osteopenia e hiperlactemia. El signo clínico más prominente es una pérdida de la grasa subcutánea (lipoatrofia) en la cara (periorbital y temporal) y en las extremidades. Esto va acompañado de acumulación de la grasa visceral que puede causar leves síntomas gastrointestinales, además de un aumento del cojín graso dorso cervical, que adquiere la apariencia de una giba. Las mujeres pueden presentar agrandamiento doloroso de las mamas. Basado en estudios transversales la prevalencia del síndrome lipodistrófico se ha estimado entre el 30 y el 50%. (20)

Para considerar la presencia de lipodistrofia nos apoyamos en los criterios de lipodistrofia emitidos por Carr et al. (20) que incluyen todos los criterios de la siguiente lista de la letra A a la D; presentando al menos una condición del inciso A y una del inciso B.

- A. Uno o mas síntomas de los siguientes desde el inicio del TARAA:
 1. Pérdida de grasa subcutánea periférica (cara, brazos, piernas).
 2. Adiposidad central (abdomen, colchón dorso cervical, incremento del tamaño mamario en mujeres).

B. Uno o más cambios metabólicos desde el inicio del TARAA:

1. Triglicéridos en ayunas >200 mg/dl (5,3 mmol/l)
2. Colesterol en ayunas >200 mg/dl (2,2 mmol/l)
3. Péptido C en ayunas >7,5 ng/ml (2,5nmol/l)
4. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa
 - Intolerancia a la glucosa en ayunas 110-126 mg/dl (6,1-7,0mmol/l)
 - Intolerancia a la glucosa 140-200 mg/dl (7,8-11,1mmol/l)
 - Diabetes mellitus: glucosa en ayunas \geq 126 mg/dl (7,0mmol/l, curva de glucosa a las 2hr de \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

5. Hiperlactatemia > 2,1 mmol/l

C. No enfermedad definitiva de SIDA en por lo menos 3 meses previos.

D. No terapia esteroidea o con inmunomoduladores.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se estimaron frecuencias simples y medidas de tendencia central comparativamente entre el grupo de casos y controles. Se realizó Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher para estimar diferencias entre las variables dicotómicas y prueba t de Student para estimar diferencias entre medias de ambos grupos.

Se estimó la asociación de colesterol, triglicéridos, glucemia, meses de tratamiento con antirretrovirales, carga viral, CD4, IMC, años de diagnóstico de VIH y serología para clamidias con aterosclerosis a través de la prueba de correlación de Spearman.

Se aplicó análisis univariado para estimar el riesgo de cada una de las variables relacionadas con aterosclerosis. Para evaluar la asociación de anticuerpos *anti-C.pneumoniae* con aterosclerosis se aplicó un análisis simultáneo considerando como variables modificadoras: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y dislipidemia mixta. Con el objeto de ajustar las estimaciones obtenidas por el análisis univariado se realizó un análisis multivariado para ponderar con mayor fortaleza a cada variable involucrada.

Fueron utilizados los programas SPSS 12 y el Epi-Info.

RESULTADOS.

Se encontraron un total de 16 casos de aterosclerosis y 27 controles, de los cuales hubo 13 hombres (81%) y 3 mujeres (19%) en el grupo de casos y 20 hombres (74%) y 7 mujeres (26%) en el grupo control. La edad promedio del grupo de casos fue de 38.44 años (rango de 28 a 48) y 39.07 años (rango de 29 a 48) en el grupo de controles. Los casos tenían un promedio de 8 años con diagnóstico de VIH y los controles 8.19 años con el mismo (Tabla 1).

Con respecto a los antecedentes heredo-familiares: fueron positivos para hipertensión arterial sistémica en 65% de los casos vs. 30% de los controles, para DM2 en 37% de los casos vs. 19% de los controles. Y fueron positivos para ambas patologías el 6% de los casos vs. el 22% de los controles (Tabla 1).

Datos como el tabaquismo estuvo presente en 56% de los casos vs. 41% de los controles, y alcoholismo en 56% de los casos vs. 41% de los controles (Tabla 1).

Se encontró que: hipertrigliceridemia en 25% de los casos y 66% de los controles ($p=0.01$), hipercolesterolemia en 18% de los casos y 4% de los controles. La dislipidemia mixta estuvo presente en 13% de los casos y 7% de los controles ($p=0.03$). En el grupo de casos hubo un 19% de diabéticos vs. 0% en el grupo de controles ($p=0.04$). En el grupo de casos hubo un 13% de hipertensos vs. 11% en los controles. La obesidad tuvo una frecuencia del 6% entre los casos y del 11% entre los controles. En cuanto al sobrepeso, este se presentó en 31% de los casos vs. 48% de los controles. El grupo de casos tenía en promedio 79 meses con TARA y el grupo control 92 meses con el mismo (Tabla 1).

Con relación a las mediciones realizadas durante el estudio: El Índice de Masa Corporal (IMC) fue de 25.2kg/m² en el grupo de casos y 25.7 kg/m² en el grupo control. El colesterol total fue de 198 mg/dL en el grupo de casos y de 193 mg/dL en el grupo control. Los triglicéridos fueron de 233 mg/dL en el grupo de casos y 276 mg/dL en el grupo de controles. La glucemia fue de 113 mg/dL en el grupo de casos y 93 mg/dL en el grupo control ($p=0.07$). La carga viral en promedio fue de 9,857 copias/mL en el grupo de casos y de 25,072 copias/mL en los controles. El nivel de células CD4 fue de 433cel/ μ L en el grupo de casos y 513cel/ μ L en el grupo de controles (Tabla 2).

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en cuanto a la edad, la distribución de los sexos, los antecedentes heredo familiares, la presencia de hipercolesterolemia, lipodistrofia, tabaquismo, alcoholismo, HAS, obesidad, tratamiento con ITRAN, duración del VIH, IMC, colesterol total, triglicéridos, carga viral, CD4 ni tiempo de tratamiento antirretroviral. Sin embargo existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la glucemia promedio, que fue mayor en el grupo de casos, el número de pacientes tratados con Inhibidores de la Transcriptasa Reversa no Análogos (nITRAN) que fue mayor en el grupo de casos, el número de pacientes tratados con Inhibidores de Proteasas (IP) que fue mayor en el grupo de controles, la

presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 que fue mayor en el grupo de casos, la presencia de hipertrigliceridemia que fue mayor en el grupo de controles, y la presencia de dislipidemia mixta que fue mayor en el grupo de casos (Tabla 1 y 2).

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE CASOS Y CONTROLES

Variable	Casos n= 16 No. (%)	Controles n=27 No. (%)	p
Hombres	13 (81)	20 (74)	0.86*
Mujeres	3 (19)	7 (26)	0.86**
Carga genética HAS	1 (6)	8 (30)	0.12**
Carga genética DM2	6 (37)	5 (19)	0.30*
Carga genética HAS y DM2	1 (6)	6 (22)	0.22**
Tabaquismo	9 (56)	11 (41)	0.50*
Alcoholismo	9 (56)	11 (41)	0.50*
Hipertrigliceridemia	4 (25)	18 (66)	0.01**
Hipercolesterolemia	2 (13)	1 (4)	0.54**
Dislipidemia mixta	6 (37)	2 (7)	0.03**
Lipodistrofia	2 (13)	2 (7)	0.62**
Diabetes Mellitus 2	3 (19)	0 (0)	0.04**
HAS	2 (13)	3 (11)	1.00**
Obesidad	1 (6)	3 (11)	1.00**
Sobrepeso	5 (31)	13 (48)	0.44**
Tratamiento con IP	6 (37)	19 (70)	0.07*
Tratamiento con ITRAN	16 (100)	27 (100)	0.97*
Tratamiento con Nitran	13 (81)	11 (41)	0.02*

* Chi-cuadrada

** Prueba exacta de Fisher

Tabla 2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE CASOS Y CONTROLES

Variable	Casos n = 16 x (rango)	Controles n = 27 x (rango)	p
Edad	38.44 (24 - 61)	39.07 (20 - 61)	0.84*
Años de VIH	8 (3 - 20)	8.19 (1 - 18)	0.89*
Meses de tratamiento ARV	79 (40 - 182)	92 (8 - 192)	0.20*
Meses con esquema actual de ARV	37 (2 - 70)	46 (8 - 97)	0.34*
IMC	25.27 (19.5 - 37.6)	25.77 (19.8 - 42.2)	0.72*
Colesterol Total	198.44 (145 - 284)	193.52 (94 - 317)	0.73*
Triglicéridos	233.44 (84 - 953)	276.85 (83 - 764)	0.44*
Glucemia	113.75 (80 - 320)	93.59 (74 - 125)	0.07*
Carga Viral	9857 (0 - 47,300)	25072 (0 - 490,000)	0.53*
CD4	433 (39 - 771)	513 (34 - 1,010)	0.30*

*T de Student

Referente al tratamiento antirretroviral (ARV), se encontró que al 18.8% de casos se les trataba con indinavir vs. 7.4% del grupo de controles. El inhibidor de proteasa más frecuentemente encontrado en el grupo de casos fue indinavir (18.8%), seguido de amprenavir (6.2%), ritonavir solo (6.2%) y lopinavir/ritonavir (6.2%). En el grupo de controles el inhibidor de proteasa más frecuentemente encontrado fue nelfinavir (18.4%), seguido de ritonavir (11.2%), y saquinavir (11.2%). En cuanto a los nITRAN, 50% de los casos recibían nevirapina y 31.2%

efavirenz. De los controles 40.8% recibían nevirapina y ninguno estaba tratado con efavirenz. El 25% de los casos era tratado con estavudina, 37.5% con zidovudina y 62.5% con lamivudina. De los controles el 41% recibía estavudina, 48.1% zidovudina y 59.2% lamivudina. (Tabla 3,4, y 5).

Tabla 3. FRECUENCIA DE PACIENTES CON INHIBIDORES DE PROTEASAS

		ATEROESCLEROSIS		Total
		SI (%)	NO (%)	
IP	NO	10 (62.6)	8 (29.6)	18 (41.9)
	LOPI/R	1 (6.2)	2 (7.4)	3 (7.0)
	SQV/R	0 (0)	2 (7.4)	2 (4.7)
	NFV	0 (0)	5 (18.4)	5 (11.6)
	IDV	3 (18.8)	2 (7.4)	5 (11.6)
	AMP	1 (6.2)	0 (0)	1 (2.3)
	RTV	1 (6.2)	3 (11.2)	4 (9.3)
	AMP/R	0 (0)	1 (3.7)	1 (2.3)
	SQV	0 (0)	3 (11.2)	3 (7.0)
	TPV	0 (0)	1 (3.7)	1 (2.3)
	Total		16 (100)	27 (100)

Abreviaturas:

IP = Inhibidor de Proteasas

LOPI/R= lopinavir/ritonavir

SQV/R= saquinavir/ritonavir

NFV= nelfinavir

IDV= indinavir

AMP= amprenavir

RTV= ritonavir

AMP/R= amprenavir/ritonavir

SQV= saquinavir

TPV= tripranavir

Tabla 4. FRECUENCIA DE INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA REVERSA NO ANÁLOGOS

		ATEROESCLEROSIS		Total
		SI (%)	NO (%)	
nITRAN	NO	3 (18.8)	16 (59.2)	19 (44.2)
	NVP	8 (50)	11 (40.8)	19 (44.2)
	EFV	5 (31.2)	0 (0)	5 (11.6)
Total		16(100)	27(100)	43 (100)

Abreviaturas:

nITRAN= Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido

NVP= Nevirapina

EFV= Efavirenz

Tabla 5. FRECUENCIA DE INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA REVERSA ANÁLOGOS NUCLEÓSIDOS

1ER. ITRAN

		ATEROESCLEROSIS		Total
		SI (%)	NO (%)	
ITRAN1	AZT	6 (37.5)	13 (48.1)	19 (44.1)
	3TC	6 (37.5)	9 (33.3)	15 (34.9)
	ABC	0 (0)	2 (7.4)	2 (4.7)
	D4T	1 (6.2)	3 (11.2)	4 (9.3)
	DDI	3 (18.8)	0 (0)	3 (7.0)
Total		16 (100)	27 (100)	43 (100)

2º. ITRAN

		ATEROESCLEROSIS		Total
		SI (%)	NO (%)	
ITRAN2	3TC	4 (25)	7 (26)	11(25.6)
	ABC	1(6.2)	1 (3.7)	2 (4.6)
	D4T	3(18.8)	8 (29.5)	11 (25.6)
	DDI	4 (25)	2 (7.4)	6 (14)
	DDC	1(6.2)	6 (22.2)	7 (16.2)
	NO	3(18.8)	3 (11.2)	6 (14)
	Total	16 (100)	27 (100)	43 (100)

Abreviaturas:

ITRAN= Inhibidor de la Transcriptasa Reversa Análogo Nucleósido

3TC= Lamivudina

D4T= Estavudina

DDI= Didanosina

DDC= Zalcitabina

Al realizar la serología para IgG anti-*C.pneumoniae*, encontramos que 3 casos tenían títulos 1:8, que se interpretan como negativos vs. 6 controles en similares condiciones. En el grupo de casos hubo un caso con títulos de 1:16 vs. 8 pacientes en el grupo control. El título de 1:64 se documentó en 9 casos vs. 8 controles. El grupo de casos mostró en 3 pacientes títulos de 1:256 vs. 4 pacientes de los controles con el mismo título (Tabla 6).

Cabe señalar que no encontramos casos ni controles con IgM positivos para *C.pneumoniae*, *C.trachomatis* ni *C.psittaci*, resultado esperado, ya que en el interrogatorio individual de los pacientes no se encontraron datos compatibles con ningún cuadro clínico sugerente de infección por *clamidias*.

Tabla 6. TITULOS DE IgG anti-*C.pneumoniae* EN AMBOS GRUPOS

Títulos	Casos	Controles
1:8	3	6
1:16	1	8
1:32	0	1
1:64	9	8
1:256	3	4

En cuanto a IgG para *C.trachomatis* el 53.4% de los pacientes fueron positivos, tomando en cuenta tanto casos como controles, lo que representa que más de la mitad de los pacientes estudiados tuvieron infección por *C.trachomatis*, esto se debe muy probablemente a la alta frecuencia de enfermedades de transmisión sexual en esta población de riesgo (Tabla 7).

Tabla 7. TITULOS DE IgG anti-*C.trachomatis* EN AMBOS GRUPOS

Títulos	Casos	Controles
1:8	7	13
1:16	3	6
1:64	5	5
1:128	1	2
1:256	0	1

En cuanto a IgG para *C.psittaci* el 11.6% de los pacientes fueron positivos, en ambos grupos de estudio (Tabla 8).

Tabla 8. TITULOS DE IgG anti-*C.psittaci* EN AMBOS GRUPOS

Títulos	Casos	Controles
1:8	16	22
1:16	0	3
1:64	0	2
1:256	0	0

En cuanto a la correlación entre la presencia de aterosclerosis y otras variables se encontró que: únicamente fueron significativas la correlación entre triglicéridos y aterosclerosis con 0.30 ($p \leq 0.05$), y entre la glucemia y aterosclerosis con 0.32 ($p \leq 0.05$) (Tabla 9).

Tabla 9. CORRELACIÓN DE SPEARMAN ENTRE ATEROESCLEROSIS Y OTRAS VARIABLES

VARIABLE	r	p
Colesterol	0.04	NS
Triglicéridos	0.30	<=0.05
Glucemia	0.32	<=0.05
Meses totales de tratamiento ARV	0.13	NS
Meses de tratamiento con esquema ARV actual	0.14	NS
Carga viral	0.14	NS
CD4	0.10	NS
IMC	0.06	NS
Años de VIH	0.06	NS
IgG <i>C.pneumoniae</i>	-0.22	NS
IgG <i>C.trachomatis</i>	-0.04	NS
IgG <i>C.psittaci</i>	0.27	NS

En cuanto al riesgo de desarrollar aterosclerosis derivado de la infección por *C.pneumoniae* obtuvimos OR para cada título de IgG anti-*C.pneumoniae*. Con ello se comprobó que un título de 1:8 tiene un OR de 0.80 con un IC 95% (0.17 – 3.8), un título de 1:16 tiene un OR de 0.15 con un IC 95% (0.18 – 1.41), un título de 1:32 tiene un OR de 1.61 con un IC 95% (1.27 – 2.04), un título de 1:64 tiene un OR de 3.05 IC 90% (2.15 – 15.9) y un título de 1:254 tiene un OR de 1.32 IC 95% (0.25 – 6.86). Debido a ello se concluyó que un título de IgG anti-*C.pneumoniae* de 1:64 fue determinante ya que aumentó sustancialmente el riesgo de aterosclerosis. Aunque aparentemente no exista una relación de gradiente de

exposición, puesto que títulos de 1:254 no incrementaron mucho más el riesgo de aterosclerosis, esto puede ser debido al tamaño de muestra (Tabla 10).

Tabla 10. RIESGO DE ATEROESCLEROSIS POR TÍTULOS DE IgG *C.pneumoniae*

Título	OR	IC 95%
1:8	0.80	0.17 – 3.8
1:16	0.15	0.18 – 1.41
1:32	1.61	1.27 – 2.04
1:64	3.054	2.15-15.9*
1:254	1.32	0.25 -6.86

*Este IC fue calculado al 90%

Con base en estos datos inferimos que los pacientes con títulos altos (1:256) de IgG anti-*C.pneumoniae* tienen un tiempo de exposición menor y por tanto menor respuesta inmunológica que los pacientes con títulos positivos pero bajos (1:64). La duración de la exposición a esta infección crónica, podría explicar el daño al endotelio y la génesis de placa aterosclerosa.

Otras variables fueron consideradas para establecer la asociación de riesgo ente su presencia y el desarrollo de aterosclerosis. Resalta con ello el hallazgo de que la dislipidemia mixta da un OR de 7.5 IC 95% (1.29 - 43.6), seguida de la hipercolesterolemia con un OR de 3.71 IC 95% (0.3 - 44.6), la diabetes mellitus 2 con un OR de 3.07 IC 95% (1.96 - 4.8), el tabaquismo con OR de 1.87 IC 95% (0.53 - 6.53), y la HAS que al igual que la lipodistrofia tienen un OR de 1.14 IC 95% (0.17 - 7.69). Lo anterior concuerda con la ya conocida multicausalidad de la aterosclerosis, pero subraya la importancia de las dislipidemias como el factor de riesgo de más peso con respecto a los otros factores considerados (Tabla 11).

Tabla 11. ESTIMACIÓN DE RIESGO PARA ATEROESCLEROSIS SEGÚN LOS ANTECEDENTES

Antecedentes	OR	IC 95%
Dislipidemia mixta	7.5	1.29-43.60
Hipercolesterolemia	3.71	0.30-44.65
Diabetes Mellitus 2	3.07	1.96-4.80
Tabaquismo	1.87	0.53-6.53
Hipertensión Arterial Sistémica	1.14	0.17-7.69
Lipodistrofia	1.14	0.17-7.69
Hipertrigliceridemia	0.16	0.04-0.66
Ig G positivo para <i>C.pneumoniae</i> 1:64	3.05	2.15-15.9*

*Este IC fue calculado al 90%

Apoiados en los hallazgos ya comentados, se confirma la asociación entre la exposición de *clamidia* y el desarrollo de aterosclerosis encontrando como punto de corte un título de 1:64, sin embargo en el análisis multivariado. Se identificó que los factores con mayor fuerza de asociación para el desarrollo de aterosclerosis fueron la hipertrigliceridemia y la dislipidemia mixta, luego entonces, se realizó un análisis simultáneo, separando el grupo de pacientes con hipertrigliceridemia y sin hipertrigliceridemia, manteniendo como evaluación principal la presencia de anticuerpos anti-*C.pneumoniae*.

En el grupo de pacientes sin hipertrigliceridemia pero con anticuerpos positivos se encontró que para un título de 1:16 el OR fue de 0.25, $p=0.22$ con un IC 95% (0.01 - 3.24), para un título de 1:64 el OR fue de 7.5, $p<0.05$ con un IC 95% 3.15-23.33, y para un título de 1:256 el OR fue de 2.0, $p=0.53$ con un IC 95% (0.11 - 66.6). Estos OR se elevaron al momento de considerar al grupo de pacientes con hipertrigliceridemia y anticuerpos positivos. De tal manera que, a títulos de 1:16 se encontró un OR de 1.13, $p=0.52$ con un IC 95% (0.23 - 5.39), para un título de 1:64 el OR fue de 25.5, $p=0.02$ con un IC 95% (1.21 - 1,217) y para un título de 1:256 el OR fue de 2.67, $p=0.47$ con un IC 95% (0 - 71) (Tabla 12).

Estos resultados sugieren que la coexistencia de la hipertrigliceridemia y la infección por *C.pneumoniae* aumentan significativamente el riesgo de aterosclerosis. Por tal motivo, es importante recordar que, los pacientes con VIH en tratamiento con inhibidores de proteasas o efavirenz muestran un incremento en el nivel de triglicéridos como efecto adverso de los medicamentos, si a esto le sumamos la infección por *C.pneumoniae*, el riesgo de desarrollar aterosclerosis se potencializa.

Al momento de calcular el riesgo para aterosclerosis en pacientes con dislipidemia mixta e IgG anti-*C.pneumoniae* se obtuvo un OR de 1.33 a títulos de 1:256, un OR de 1.07 a títulos de 1:64 y un OR de 1.07 a títulos de 1:16 (Tabla 12). Al analizar esta asociación es débil debido a que tan sólo 8 pacientes fueron portadores de dislipidemia mixta.

También se calculó el riesgo de aterosclerosis en pacientes sin ningún tipo de dislipidemia pero con IgG anti-*C.pneumoniae* positivos a títulos mayores de 1:64 encontrando un OR 3.0 $p=0.45$ IC 95% (0.11-139). Debido a que la p no es significativa y que los intervalos de confianza van desde cero hasta 139, no consideramos esta asociación como real (Tabla 12).

Tabla 12. RELACIÓN DE ATEROESCLEROSIS CON SEROLOGÍA POSITIVA CON Y SIN HIPERTRIGLICERIDEMIA, Y CON O SIN DISLIPIDEMIA MIXTA

	TÍTULO	OR	IC 95%	p
Hipertrigliceridemia y Ac. Anti- <i>C.pneumoniae</i>	>1:256 VS.<1:256	2.67	0.0 – 71.01	0.47
	>1:64 VS. <1:64	25.5	1.21 – 1,217	0.02
	>1:16 VS. <1:16	1.13	0.23 -5.39	0.52
Sin hipertrigliceridemia y Ac. Anti- <i>C.pneumoniae</i>	>1:256 VS.<1:256	2.0	0.11 – 66.6	0.53
	>1:64 VS. <1:64	7.50	3.15-23.33	<0.05
	>1:16 VS. <1:16	0.25	0.01 – 3.24	0.22
Dislipidemia mixta y Ac. Anti- <i>C.pneumoniae</i>	>1:256 VS. <1:256	1.33	0.03-76.8	0.72
	>1:64 VS. <1:64	1.07	0.52-2.18	0.72
	>1:16 VS. <1:16	1.07	0.52-2.18	0.72
Sin ningún tipo de dislipidemia y Ac. Anti- <i>C.pneumoniae</i>	>1:64 VS. <1:64	3.0	0.11 - 139	0.45

Con respecto al análisis multivariado para evaluar el riesgo de títulos IgG anti-*C.pneumoniae*, obesidad, sobrepeso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta y tratamiento con inhibidores de proteasa y aterosclerosis, encontrando que la presencia de hipertrigliceridemia (f=6.65, con p=0.01), el tratamiento con inhibidores de proteasas (f=4.74, con p=0.03) y la dislipidemia mixta (f=7.89, con p=0.007) fueron significativas. (Tabla 13).

Tabla 13. ANÁLISIS MULTIVARIADO DE VARIABLES PREDICTORAS

VARIABLE	f (riesgo)	p
Títulos IgG <i>C.pneumoniae</i>	0.69	0.41
Obesidad	0.27	0.60
Sobrepeso	1.89	0.17
Hipercolesterolemia	1.17	0.28
Tratamiento con IP	4.74	0.03
Hipertrigliceridemia	6.65	0.01
Dislipidemia mixta	7.94	0.007

DISCUSIÓN.

La búsqueda de *C.pneumoniae* como factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, se remonta a investigaciones realizadas en 1988 por Pekka Saikku y cols. Quienes encontraron un alto porcentaje de hombres finlandeses jóvenes con historia de infarto al miocardio y angina, quienes tenían elevados títulos de IgG anti-*C.pneumoniae* comparados con sus controles pareados para la edad que no eran cardiopatas (21). Desde entonces muchos estudios han estudiado esta relación con muestras que van desde los 90 a los 1500 pacientes, en Finlandia, Estados Unidos, Suecia, Inglaterra, Alemania y Holanda. La mayoría de estos estudios han encontrado que títulos de 1:32 y 1:64 determinaban el exceso de riesgo. En la mayoría de estos estudios se utilizó la razón de momios mediante la regresión de Cox, aunque muchos de los estudios no tomaron en cuenta variables confusoras asociadas también con aterosclerosis. De todos estos estudios se determinó que un título de 1:32 elevaba de tres a cuatro veces el riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. Este riesgo es similar al que se asocia con diabetes e hipertensión (22).

Posteriormente en el año 1992 surgieron estudios histopatológicos que identificaron a *C.pneumoniae* en la placa aterosclerótica de arterias aortas, coronarias, iliacas, carotidas y femorales, mediante inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos específicos o mediante PCR utilizando iniciadores específicos para *C.pneumoniae*, o bien por microscopía electrónica, buscando cambios estructurales característicos de *C.pneumoniae* y en algunos casos cultivo de la placa ateromatosa. Debido a lo complicado que resulta el cultivo de *C.pneumoniae*, sólo se pudo realizar en dos ocasiones (23, 24).

Otros hallazgos informados incluyeron la localización de *C.pneumoniae* dentro de las células del músculo liso y macrófagos de lesiones ateromatosas, lo que representó un gran avance, ya que además de situar a la bacteria en la lesión ateromatosa, se comprobó que estaba presente en las células responsables de la vasculopatía asociada a aterosclerosis y a la inestabilidad de la placa que conlleva a su ruptura. (25,26)

Otros investigadores han encontrado que células T y macrófagos del endotelio vascular se activan al ser estimuladas por antígenos, secretando metaloproteinasas y colagenasas que debilitan la capa fibrosa y predisponen a la ruptura de la misma. Esto propicia que los componentes de la superficie subendotelial se vean expuestos a los factores de coagulación circulantes y se desencadena la trombosis del vaso. Se demostró un efecto directo sobre la célula endotelial mediado por la actividad procoagulante desencadenada por la infección con *C.pneumoniae* (27) Estas evidencias sustentaban el papel de *C.pneumoniae* como un componente inflamatorio en la placa aterosclerosa.

Estudios posteriores encontraron que los macrófagos internalizan a *C.pneumoniae* como cuerpo elemental dentro del fagosoma. Los antígenos exógenos derivados

de la bacteria y las proteínas de fase aguda expresadas como consecuencia de la infección, propician que las células T liberen citocinas y activen a otros macrófagos. (28) Al activarse el macrófago, incrementan muchas de sus funciones, incluyendo la expresión de receptores de superficie conocidos como "scavengers" o "recogedores de basura", los cuales se unen a lípidos, como los ácidos lipoteicoicos de las bacterias gram positivas y los lipopolisacáridos de las bacterias gram negativas, pero también se unen a LDL internalizándolas. (29) Microscópicamente la célula toma una apariencia espumosa a medida que va acumulando lípidos en su interior, hasta que sobreviene su ruptura. Esto podría explicar la acumulación de colesterol en el espacio subendotelial. Dado que estos receptores tienen un papel importante en la acumulación de colesterol y la formación de ateroma, se han postulado hipótesis que apoyan la estimulación específica de macrófagos por *C.pneumoniae* para la expresión de este tipo de receptores. (30)

Nosotros reportamos un estudio de casos y controles realizado en una población diferente a las estudiadas e informadas, se trató de una población con diagnóstico de infección por VIH en tratamiento antirretroviral, los casos fueron pacientes sin manifestaciones clínicas de aterosclerosis pero con placa ateromatosa comprobada mediante ultrasonido doppler a nivel carotídeo o transcraneal.

Aunque los grupos fueron comparables en la mayoría de las características generales, hubieron diferencias significativas entre ambos, que fueron fundamentales para el análisis posterior, estas diferencias se presentaron justamente en las variables confusoras como: hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta, diabetes, tratamiento con nITRAN e IP, y son debidas a que muchos de los pacientes ya presentan efectos secundarios al tratamiento con antirretrovirales, sin embargo al realizar el análisis multivariado se ponderaron todas estas variables.

En este estudio confirmamos que la aterosclerosis es una enfermedad multicausal, en la cual, la dislipidemia mixta, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus 2, son los tres principales factores de riesgo para aterosclerosis, según lo demostró el análisis univariado. Aunque sólo se observó una correlación de 30% entre aterosclerosis y nivel de triglicéridos, y del 32% entre aterosclerosis y glucemia. En el análisis bivariado se identificó que la presencia de anticuerpos (IgG) que nos demuestran la exposición a *C.pneumoniae*, tiene asociación para el desarrollo de aterosclerosis, la cual, se ve exacerbada hasta tres veces, en los pacientes que tienen hipertrigliceridemia concomitante. El título considerado como valor de corte positivo según la literatura mundial es de 1:16, pero este estudio encontró que el título que más significativamente aumenta el riesgo de aterosclerosis en estos pacientes es de 1:64. Incluso en pacientes que no tienen ningún tipo de dislipidemia, el sólo hecho de tener exposición a *C.pneumoniae* confiere un OR de 3.0 para desarrollar aterosclerosis.

Debido a estos resultados consideramos que el seguimiento clínico de este tipo de pacientes, debe incluir el control del colesterol, triglicéridos y glucemia, para

reprimir el desarrollo de aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares asociadas a esta. Para ello se deben utilizar varios enfoques, que involucren el cambio de los estilos de vida (alimentación, ejercicio, tabaquismo, alcoholismo) y el uso de fármacos como fibratos, estatinas, hipoglucemiantes orales como el metformin y las tiazolidinedionas.

Más allá de esto, en la literatura mundial ya existen estudios que evalúan el efecto del tratamiento anti-infeccioso para determinar si este puede retrasar la aparición de la aterosclerosis. El primer estudio publicado fue un ensayo clínico controlado, prospectivo, doble ciego, en pacientes con historia de infarto al miocardio y títulos elevados de IgG para *C.pneumoniae*. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos, unos recibieron azitromicina y otros placebo. Los sujetos con títulos menores de 1:64 fueron seguidos para buscar eventos cardiovasculares o muerte relacionada a los mismos. Cuarenta pacientes recibieron azitromicina, 20 recibieron placebo. Los pacientes con títulos intermedios (calificados como menores a 1:64) tuvieron 15% de incidencia de eventos cardiovasculares, mientras que los de títulos mayores a 1:64 tuvieron un 28% de incidencia de eventos cardiovasculares, con un OR de 4.2 (IC 95%, 1.2-15.5). Aquellos pacientes con títulos elevados que recibieron azitromicina tuvieron una incidencia de eventos cardiovasculares del 8%, similar a los pacientes con títulos negativos. (31)

Durante el periodo de 1997 a 2003 los estudios sobre este tópico han continuado, recientemente fue publicado un metanálisis de ensayos clínicos controlados que evaluó nueve estudios, los cuales reúnen un total de 12,032 pacientes, seis estudios incluyeron pacientes con síndrome coronario, dos estudios incluyeron pacientes con angina estable, y un estudio involucró población mixta. Al ser comparados con placebo, la terapia con macrólidos no se asoció con una reducción significativa de eventos coronarios (Riesgo relativo 0.98, IC 95% 0.81-1.12). Aún así este meta-análisis encontró que en muchos de los ensayos había duda del apego de los pacientes al tratamiento, de que el tiempo de tratamiento hubiera sido el necesario para erradicar la infección por *C.pneumoniae*, además de que en algunos estudios no hubo un seguimiento serológico postratamiento. (32)

CONCLUSIONES.

El presente estudio encontró que los títulos de IgG para *C.pneumoniae* de 1:64 se correlacionaron significativamente con el desarrollo de aterosclerosis. La coexistencia de hipertrigliceridemia y serología positiva para *C.pneumoniae* aumenta significativamente el riesgo de desarrollar aterosclerosis. Las variables ya conocidas como factores de riesgo para aterosclerosis siguen teniendo más peso que la serología para *C.pneumoniae* por separado.

Aunque el papel de *C pneumoniae* como agente relacionado con el proceso inflamatorio y la placa ateromatosa vascular aún es un tema controversial, es necesario realizar más estudios en este tipo de pacientes, acrecentando el tamaño de muestra, buscar el efecto de la intervención terapéutica, y correlacionarlo con la obtención de titulaciones periódicas que demuestren la utilidad de la misma, así como un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para la búsqueda de enfermedades cardiovasculares.

Por lo anterior concluimos que en todo paciente con el diagnóstico de VIH se debe considerar la exposición a *C.pneumoniae* con titulación de los niveles de anticuerpos (IgG) ya que la presencia de estos anticuerpos es un factor de riesgo comprobado para aterosclerosis, principalmente en pacientes con dislipidemia, hipertrigliceridemia o en quienes reciben medicamentos que propician estas condiciones.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre		Edad	
No. afiliación		Sexo	
Dx principal			
Enfermedades concomitantes:			
HAS			
DM2			
Dislipidemia			
Lipodistrofia			
Cardiopatía isquémica			
Obesidad			
Sobrepeso			
Tabaquismo			
Alcoholismo			
Tx ARV actual:			
Tiempo total de tx ARV:			
Esquemas ARV anteriores:			

Colesterol total		IMC	
Triglicéridos		Glucemia	
T/A		Aterosclerosis	

<i>C. pneumoniae</i>	IgG	IgM
<i>C. trachomatis</i>	IgG	IgM
<i>C. psittaci</i>	IgG	IgM

Carga viral		CD4/CD8	
Médico tratante		Fecha prox. cita	

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

México, D.F. a _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado **“PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA EN PACIENTES CON VIH-SIDA.”**

registrado ante el Comité Local de Investigación Médica con el número: 2005-3506-02. La Dra. Maricela Valerio Minero y la Dra. Verónica A. Gaona Flores me han informado que el objetivo de este estudio es investigar como se modifica el riesgo de aterosclerosis carotídea con la presencia de anticuerpos anti-*Chlamydomphila pneumoniae* en los pacientes con VIH-SIDA.

Todo esto con la finalidad de aportar información biomédica nueva que pueda ayudar en un futuro al tratamiento de pacientes con VIH-SIDA. Se me ha explicado que mi participación consistirá en que se me tomen estudios de sangre y se me realice un ultrasonido doppler carotídeo.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: la molestia de la toma de la muestra sanguínea que implica una punción venosa y el tener que acudir al hospital para la toma del ultrasonido doppler carotídeo y el beneficio de detectar aterosclerosis carotídea de manera oportuna. Las Dras. Valerio y Gaona se han comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser propicio para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaron a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Las Dras. mencionadas me han dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Testigo

Dra. Verónica Gaona Flores

Testigo

REFERENCIAS.

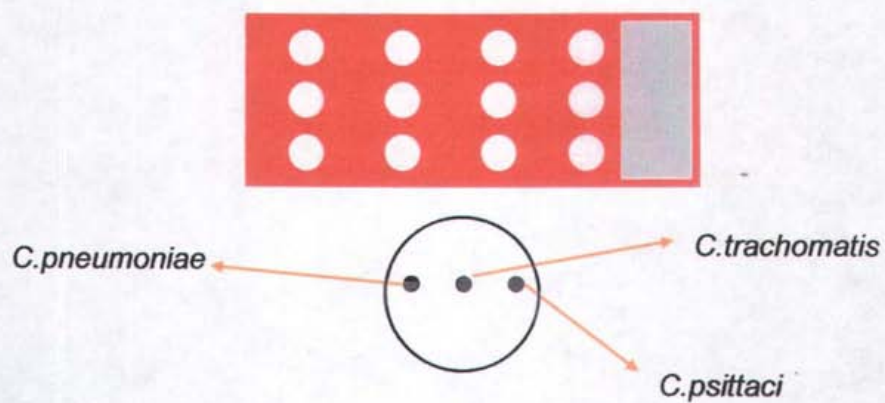
1. Situación de la epidemia de SIDA, ONUSIDA-OMS, Diciembre 2004. www.unaids.org.
2. SSA, Dirección General de Epidemiología. SUIVE y Boletín Epidemiológico. www.salud.gob.mx/conasida.
3. SSA, Dirección General de Epidemiología. Registro nacional de casos de SIDA. www.salud.gob.mx/conasida.
4. Ramiro M, Halabe J, Lifshitz A. El Internista: Aterosclerosis. Segunda edición. México 2002. Pag: 259-265.
5. Bahrmand A, Bahadori M, Hossini A, et al. *Chlamydia pneumoniae* DNA is more frequent in advanced than in mild atherosclerosis lesions. Scandinavian J of Infectious Diseases 2004; 32: 119-123.
6. Jyotika S, Yuhong N, Jianbo G, et al. Heat-Inactivated *C. pneumoniae* organisms are not atherogenic. Molecular & Cellular Biochemistry 2004; 260: 147-152.
7. Díaz J, Sepere A. Cerebral ischemia: New risk factors. Cerebrovascular diseases 2004; 17(S1): 43-50.
8. Paoletti R, Gotto A, Hajjar D. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. Circulation 2004; 109 (S): 20-26.
9. Haubitz M, Votsch K, Woywodt A. Serologic evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection as long-term predictor of cardiovascular death in renal transplant recipients. Transplantation 2004; 77: 1517-1521.
10. William C. Miller; Carol A. Ford; Martina Morris, et al. Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States. JAMA. 2004; 291: 2229-2236.
11. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, et al. Progression of early carotid atherosclerosis is only temporarily reduced after antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. Circulation 2004; 109:1010-1015.
12. Joseph N, Sandeep G, Colin G, et al. *Mycoplasma pneumoniae* in elderly patients with stroke: A case-control study on the seroprevalence of *M. pneumoniae* in elderly patients with acute cerebrovascular disease. Cerebrovascular Diseases 2004; 17: 314-319.

13. García-Elorriaga G, Calderón-Abbo M, González-Bonilla C. Asociación entre enfermedad cardiovascular y anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae*. Salud Pública Mex 2002; 44: 243-246.
14. Manufacturer instructions for use: *Chlamydia pneumoniae* IgG/ IgM Micro-IF Test Kit, June 2004, ANILabsystems. www.anilabsystems.com
15. Scheld M, Dunne M. Emerging Infections: The association of *Chlamydia pneumoniae* and atherogenesis. ASM Press 1998. Primera edición. Capítulo 5:105-123.
16. American Diabetes Association: Diabetes Care 23 (Suppl 1), 2000.
17. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and treatment of high blood pressure. The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). Arch Intern Med. 1993;153:154-183.
18. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
19. Braunwauld E, Fauci A, Kasper D, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15ava. edición. Editorial Mc Graw Hill. USA 2001. pag 479.
20. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998; 12:F51-8.
21. Saikku P, Leinonen M, Tonkanen E, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Ann Intern Med 1992; 116: 273-278.
22. Melnick S, Shahar E, Folsom J. Past infection by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR and asymptomatic carotid atherosclerosis. Am J Med 1993; 95: 499-504.
23. Jackson I, Campbell A, Kuo C, et al. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from a carotid endarterectomy specimen. J Infect Dis 1997; 176: 292-295.
24. Ramírez J and the *Chlamydia pneumoniae* Atherosclerosis Study Group. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. Ann. Intern. Med. 1996; 125:979-982.
25. Godzik K, O'Brien R, Wang S y Kuo C. In vitro susceptibility of human vascular wall cells to infection with *Chlamydia pneumoniae*. J. Clin. Microbiol. 1995; 33:2411-2414.

26. Kaukoranta-Tolvanen S, Laitinen K, Saikku P et al. *Chlamydia pneumoniae* multiplies in human endothelial cells in vitro. *Microb. Pathog.* 1994; 16:313-319.
27. Zhoun Y, Guetta E, Yu X et al. Human cytomegalovirus increases modified LDL uptake and scavenger receptor mRNA expression 77 in vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 2129-2138.
28. Fyer R, Schwobe P, Woods L, et al. Chlamydia species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J. Invest. Med.* 1997; 35: 48-52.
29. Dunne D, Resnick D, Greenberg J, et al. The type 1 macrophage scavenger receptor binds to gram-positive bacteria and recognizes lipotechoic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994; 91; 1863-1867.
30. LDL uptake and scavenger receptor mRNA expression 77 in vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 2129-2138.
31. Suzuki H, Kuirhara Y, Takeya M. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature* 1997; 386: 292-295.
- 32 Gupta S, Leatham W, Carrington D, et al. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96:404-407.
33. Etminam M, Carleton B, Delaney J. Macrolide Therapy for *Chlamydia pneumoniae* in the secondary prevention of coronary artery disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 338-343.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Esquema 1
MIF IgG e IgM



Esquema 2
MICROINMUNOFLUORESCENCIA
IgG 1:64

