

Respuesta inflamatoria y serologías positivas para Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori y citomegalovirus en personas con y sin factores de riesgo cardiovascular en Florencia, Caquetá

Santiago Campbell, Clara del Socorro Quintero, Narciso Guevara · Florencia, Caquetá

Objetivo. Determinar el comportamiento de la proteína C reactiva, del fibrinógeno y de los leucocitos totales con relación a la respuesta inmunológica mediada por anticuerpos de tipo IgG contra *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y citomegalovirus en un grupo de personas con y sin factores de riesgo cardiovascular en Florencia, Caquetá.

Diseño. Estudio analítico de corte transversal (prevalencia), poblacional, en 251 sujetos.

Material y método. Muestra obtenida por conveniencia entre febrero y noviembre de 1999 para conformar dos grupos de acuerdo con criterios previamente establecidos. El grupo con factores de riesgo cardiovascular: hipertensos, diabéticos, obesos, dislipidémicos, fumadores y sedentarios, fue de 135 personas. Se hicieron mediciones cuantitativas de la proteína C reactiva (PCR), del fibrinógeno y de los leucocitos, y cualitativas de la serorrespuesta a los gérmenes investigados. Se valoraron las relaciones existentes y se estableció un nivel de significancia para p menor de 0,05.

Resultados. La edad promedio general fue de 54,34 años (IC95%: 53,47-55,22). Los hombres fueron 127 (50,6%) y las mujeres 124 (49,4%). Encontramos una respuesta serológica positiva para *Chlamydia pneumoniae* en 162 personas (64,5%), para *Helicobacter pylori* en 193 (76,9%) y para citomegalovirus en 221 (88%). La media general para la proteína C reactiva (PCR) fue de 4,52 mg/dL (IC95%: 4,27-4,76), la del fibrinógeno 337,97 mg/dL (IC95%: 326,62-349,33) y la de los leucocitos de 7.844 por mL de sangre (IC95%: 7.626-8.062).

La media global comparativa de la PCR y del fibrinógeno fue significativa entre los dos grupos ($p < 0,0001$), no así la de los leucocitos, ($p = 0,5$). La seropositividad para *C. pneumoniae*, a diferencia de los otros patógenos, también fue significativa con respecto a los niveles de la PCR y del fibrinógeno, ($p < 0,05$). El nivel de asociación, determinado por el coeficiente Eta, fue menor en el grupo con factores de riesgo cardiovascular. Los leucocitos sólo fueron significativos al comparar fumadores con no fumadores e independiente de la respuesta inmunológica, ($p < 0,001$). La obesidad y la dislipidemia fueron los factores de riesgo más frecuentes con un 45,9% y 44,4%, respectivamente.

Conclusiones. En la población estudiada la seroprevalencia de *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y citomegalovirus fue alta y los niveles de la PCR y del fibrinógeno se elevaron significativamente por la seropositividad a *Chlamydia pneumoniae* en ambos grupos, pero no por los otros microorganismos. Las variaciones en los leucocitos no fueron importantes para ninguno de los tres. (*Acta Med Colomb 2001; 26:221-230*)

Palabras clave: *Chlamydia pneumoniae*, proteína C reactiva, fibrinógeno, factores de riesgo cardiovascular.

Introducción

La enfermedad cardiovascular es producto de un proceso multifactorial y sus manifestaciones clínicas, englobadas dentro de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, constituyen la primera causa de mortalidad y de invalidez prematura en los países industrializados. En los no industrializados también se encuentra entre las primeras causas de morbimortalidad, contándose a Colombia entre ellos.

A pesar de los grandes avances alcanzados en la prevención, detección y tratamiento, la enfermedad cardiovascular continúa siendo un problema de salud pública de primer orden en el mundo, y paradójicamente, uno de los más estudiados. Los cambios negativos en el estilo de vida hacen que la enfermedad cardiovascular se presente de manera creciente en la población joven, a pesar de seguir siendo la principal causa de mortalidad entre las personas de edad media y avanzada.

Debido a la alta mortalidad, debemos considerar a la enfermedad cardiovascular como a cualquier epidemia, explicada por la exposición de las personas a diferentes factores fisiológicos, ambientales, sociales, económicos y culturales que resultan nocivos y sinérgicos, pero que ameritan políticas públicas saludables y de salud pública adecuadas y orientadas hacia la salud comunitaria.

Hasta el momento no se ha podido determinar con claridad la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. Los factores de riesgo tradicionales sólo explican una parte atribuible a la enfermedad; por lo tanto, existen otros factores desconocidos que están involucrados. Los eventos isquémicos cardíacos y cerebrales se presentan impredeciblemente en pacientes con un amplio grado de enfermedad aterosclerótica, y no se conoce con exactitud el estímulo que provoca el evento isquémico, denotando una débil relación entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular y el área de estenosis que limita el flujo en los vasos coronarios y cerebrales. El infarto del miocardio y la isquemia cerebral aguda son el resultado final de una súbita pero persistente obstrucción al flujo por diversas causas (1).

La teoría inflamatoria de la aterogénesis, evidenciada por aumentos en la concentración plasmática de marcadores de inflamación, es una de las más aceptadas en la actualidad para explicar los hechos anteriores (2, 3). De igual manera, hay un renovado interés hacia la posibilidad de que exista una asociación entre enfermedad cardiovascular e infección (4-6). Varios informes han sugerido que la aterogénesis resulta de un proceso inflamatorio que puede evidenciarse por el aumento en la concentración de diversos reactantes de fase aguda en respuesta a infecciones causadas por una gama de microorganismos, destacando especialmente a la *Chlamydia pneumoniae* (7-9). Otros que se han estudiado son el *Helicobacter pylori* y el citomegalovirus (10-12).

Además, los esfuerzos de la comunidad científica no sólo se encaminan hacia el esclarecimiento de la patogénesis

de la enfermedad cardiovascular, sino en identificar factores de riesgo que incidan de manera importante en la morbimortalidad cardiovascular pero de naturaleza modificable.

La mayoría de los estudios se han realizado en países desarrollados y los nuestros difieren en raza, condiciones climáticas, aspectos socioculturales, alimentación y prevalencia de enfermedades infecciosas; por lo tanto, hemos querido con este trabajo valorar el comportamiento de la proteína C reactiva (PCR) y de otros dos marcadores de inflamación sistémica, cuyos costos son bajos y practicable en las instituciones de salud, como el fibrinógeno y los leucocitos totales, en asocio con serologías positivas para patógenos comunes como *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y citomegalovirus en un sector de la población del municipio de Florencia aparentemente sana y otro con factores de riesgo cardiovascular tradicionales pero asintomáticos.

Material y método

Se realizó un estudio analítico de corte transversal (prevalencia) diseñado para valorar el comportamiento de la proteína C reactiva, el fibrinógeno y los leucocitos con relación a la respuesta inmunológica mediada por anticuerpos de tipo IgG contra *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y citomegalovirus (CMV) en un sector de personas con y sin factores de riesgo cardiovascular en el municipio de Florencia, Caquetá.

Análisis poblacional

Se analizó una muestra no probabilística por conveniencia de 251 voluntarios obtenida en el período comprendido entre el primero de febrero y noviembre 30 de 1999. Se conformó un grupo de personas con factores de riesgo cardiovascular: hipertensos, diabéticos, obesos, dislipidémicos, fumadores y sedentarios, de acuerdo con criterios previamente establecidos. El otro grupo lo conformaron personas aparentemente saludables y sin factores de riesgo cardiovascular conocidos. A todas las personas se les explicó el objetivo del estudio y se garantizó que la muestra obtenida fuera utilizada únicamente para los propósitos descritos.

Los criterios para seleccionar a las personas con factores de riesgo fueron: edad comprendida entre 45 y 65 años inclusive; mujeres en etapa menopáusica; pacientes que posean uno o más de los factores de riesgo anteriormente mencionados; personas que estén completamente asintomáticas y que excepto por su factor de riesgo no presenten ninguna otra alteración concomitante; que entre los medicamentos utilizados no exista ningún antiinflamatorio; que no exista evidencia clínica de enfermedad febril mínimo ocho semanas antes.

Para el grupo sin factores de riesgo: edad comprendida entre 45 y 65 años inclusive; mujeres en etapa menopáusica; personas que no tengan ningún factor de riesgo cardiovas-

cular de los anteriormente mencionados; que sean personas que estén completamente asintomáticas y sin evidencia de ninguna alteración concomitante; que no utilicen ningún medicamento y de manera especial antiinflamatorios; ausencia clínica de enfermedad febril mínimo ocho semanas antes.

Análisis de laboratorio

A todos se les determinó la glicemia, el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol HDL y el colesterol LDL para su selección. Las muestras se extrajeron de sangre venosa en la mañana y después de 12 horas mínimo de ayuno, se rotularon y fueron remitidas de inmediato al laboratorio para su procesamiento. En el laboratorio las recibió una ayudante previamente entrenada, para que una vez centrifugada y codificada fueran enviadas a la única persona encargada de hacer las determinaciones específicas de manera ciega para todos los individuos. Las muestras que no fueron procesadas posterior a las dos horas de la toma se almacenaron a 4°C en alícuotas de 500 microlitros hasta su procesamiento.

Los lípidos y las glicemias se determinaron enzimáticamente por medio de un autoanalizador (RA-50®, Bayer). Se utilizaron pruebas comerciales de enzimas estandarizadas y se siguieron los instructivos de la respectiva casa comercial (Boehringer). Cuando los niveles de triglicéridos (TG) fueron menores de 400 mg/dL, el colesterol LDL se determinó mediante la fórmula de Friedewald: $C\text{-LDL} = CT - (C\text{-HDL} + TG/5)$; para cifras iguales o mayores se determinó directamente.

El fibrinógeno plasmático se determinó de manera automática por inmunonefelometría (Behring, Germany). Se siguieron los instructivos de la casa comercial y los valores de referencia se establecieron entre 150 y 375 mg/dL.

El leucograma se obtuvo de un hemograma tipo IV (Advia 60®, Bayer), y la cuantificación sérica de la proteína C reactiva se realizó por nefelometría mediante un inmunoanalizador automático Behring (N Latex CRP Mono, Behring, Germany). Se tuvo en cuenta para la estandarización de las pruebas las referencias internacionales para la preparación de las proteínas séricas humanas (13). La prueba fue calibrada por el estándar comercial de la casa productora. Los niveles de la PCR fueron evaluados por diluciones de una concentración estándar conocida comprendida entre 0,4 y 12 mg/dL, que puede extenderse a 72 mg/dL por dilución de la muestra. El coeficiente de variación para tres muestras fue de 3,85%, 2,95% y 3,56% para un estándar de 0,50 mg/dL, 5,0 mg/dL y 10,0 mg/dL.

Métodos comerciales inmunoenzimáticos de micro-ELISA se utilizaron para las determinaciones de los anticuerpos de tipo IgG para *H. pylori* (Meridian Diagnostics) y CMV (Wampole Laboratories). Las diluciones séricas y los procedimientos se practicaron de acuerdo con los protocolos suministrados por los respectivos fabricantes. Valores ≥ 300 U/ml fueron considerados positivos para infec-

ción por *H. pylori* y ≥ 6 U/ml para CMV. Los anticuerpos monoclonales específicos contra *C. pneumoniae* se obtuvieron de la Washington Research Foundation (14). Se consideró positiva toda serología con títulos $\geq 1/64$.

Análisis estadístico

Para el análisis de la información se utilizaron los paquetes estadísticos Epi Info 6.04d y SPSS 8.0 para Windows. Los datos se caracterizaron de manera descriptiva por medidas de tendencia central (promedio, mediana) y medidas de dispersión (rango, desviación estándar, varianza) para aquellos continuos tales como proteína C reactiva, fibrinógeno y leucocitos. Proporciones y porcentajes para aquellos datos categóricos como género, presencia o no de factores de riesgo y presencia o no de serologías positivas.

La comparación entre los grupos con respecto a variables continuas se hizo mediante los métodos tradicionales de resumen de datos (promedio, desviación estándar, varianza, rango) y el uso del test t de Student y ANOVA para la evaluación de la significancia estadística. Para las variables discretas se utilizó el test de chi-cuadrado. Se usó además el coeficiente eta y el eta cuadrado para valorar el comportamiento de variables dependientes continuas (proteína C reactiva, fibrinógeno y leucocitos) con respecto a independientes cualitativas (respuesta serológica a los microorganismos investigados). Este coeficiente es útil para analizar los valores entre dos variables cuando no se da por supuesta una relación lineal y la variable independiente está medida en una escala nominal u ordinal. Permite comparar, teniendo en cuenta la dispersión, las medias de la variable dependiente en cada uno de los grupos o categorías establecidos por los valores de la independiente. Sus valores van entre 0 y 1. Los valores de eta próximos a 0 indican que el comportamiento de la variable medida en escala de razón es independiente de los grupos, mientras que valores próximos a 1 indican mucha dependencia (15).

Se obtuvieron intervalos de confianza del 95% y para todos los resultados se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

De las 251 personas, 135 conformaron el grupo con factores de riesgo cardiovascular y 116 el grupo sin estos factores. La edad promedio general fue de 54,34 años (IC95%: 53,47-55,22). Los hombres fueron 127 (50,6%) y las mujeres 124 (49,4%). Se encontró una respuesta inmunológica positiva para *Chlamydia pneumoniae* en 162 personas (64,5%), para *Helicobacter pylori* en 193 (76,9%) y para citomegalovirus en 221 (88%). La proteína C reactiva (PCR) tuvo una media general de 4,52 mg/dL (IC95%: 4,27-4,76), con un valor mínimo y máximo de 0,85 y 7,56 mg/dL (rango 6,71). La del fibrinógeno de 337,97 mg/dL (IC95%: 326,62-349,33), mínimo y máximo de 136 y 476 mg/dL (rango 340), y la de los leucocitos fue de 7.844 por mL de sangre (IC95%: 7.626-8.062), con

un mínimo de 5.000 y máximo de 12.450 por mL de sangre (rango 7.450).

No hubo diferencias en cuanto a edad y género en los dos grupos ($p>0,05$). Los valores globales en los dos grupos con respecto a la cuantificación de la proteína C reactiva, fibrinógeno y leucocitos se aprecian en la Tabla 1. Al comparar estos datos los leucocitos no mostraron una diferencia significativa, Tabla 2. La prevalencia de IgG para *C. pneumoniae*, *H. pylori* y citomegalovirus fue alta en los dos grupos, con leve predominio en el grupo con factores de riesgo pero sin significancia ($p>0,05$) (Tabla 3). No se encontró predominio de un microorganismo por un determinado género.

En general, la obesidad y la dislipidemia fueron los factores de riesgo más frecuentes en la población estudiada, con un 45,9% y 44,4% respectivamente. Figura 1.

Los valores de la proteína C reactiva y del fibrinógeno fueron significativos cuando la serorrespuesta a *C. pneumoniae* fue positiva, $p<0,001$. En cambio, no lo fueron los leucocitos ni la respuesta inmunológica de los tres microorganismos a esta variable. Tablas 4 y 5.

Aunque el nivel de significancia entre la seropositividad para *C. pneumoniae* y los valores de proteína C reactiva y de fibrinógeno fueron importantes entre los dos grupos, no sucedió lo mismo con el grado de asociación. Existió cierta dependencia entre esas variables en el grupo sin factores de riesgo, y ligeramente más para el fibrinógeno que para la PCR, con un coeficiente (η) de 0,80 para la proteína C reactiva y la serorrespuesta a *Chlamydia pneumoniae* y de 0,87 para este marcador inflamatorio y los niveles de fibrinógeno. En el grupo con factores de riesgo el grado de asociación no fue importante. Los demás microorganismos no mostraron niveles de significancia ni de asociación importantes. Tabla 6.

El comportamiento de la media de la PCR, el fibrinógeno y los leucocitos frente a la IgG para *Chlamydia pneumoniae* entre los diferentes grupos de riesgo se aprecia en la Tabla 7. El comportamiento de estas variables con respecto a los otros microorganismos no fue significativa ($p>0,05$).

Al comparar las personas con factores de riesgo cardiovascular con aquellas que no lo poseían e independientemente de la respuesta serológica, los fumadores fueron los que presentaron un aumento significativo de los leucocitos con respecto a los no fumadores. Tabla 8.

Tabla 1. Valores descriptivos globales de la proteína C reactiva, fibrinógeno y leucocitos.

	Media*	Desviación estándar	IC 95%
Grupo sin factores de riesgo cardiovascular			
PCR**	3,16	2,56	2,70– 3,63
Fibrinógeno	297,51	95,03	280,22 – 314,80
Leucocitos	7.747	1.446	7.431 – 8.063
Grupo con factores de riesgo cardiovascular			
PCR**	5,44	1,45	5,20 – 5,69
Fibrinógeno	372,61	53,07	363,65 – 381,56
Leucocitos	7.901	1.715	7.611 – 8.190

* PCR: mg/dL. Fibrinógeno: mg/dL. Leucocitos: μ L de sangre.
** PCR: proteína C reactiva

Tabla 2 . Datos comparativos globales de la PCR, fibrinógeno y leucocitos

	Grupo sin factores de riesgo cardiovascular Media*	Grupo con factores de riesgo cardiovascular Media*	Valor de p
PCR**	3,16	5,44	<0,0001
Fibrinógeno	297,51	372,61	<0,0001
Leucocitos	7.747	7.901	0,501

* PCR: mg/dL. Fibrinógeno: mg/dL. Leucocitos: μ L de sangre.
** PCR: proteína C reactiva

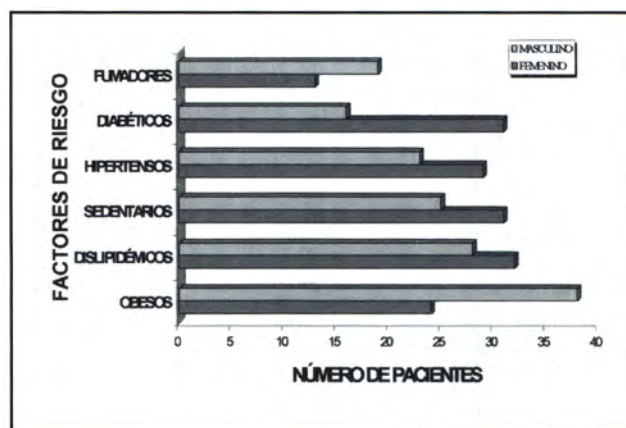


Figura 1. Distribución de las personas según riesgo cardiovascular y género.

Tabla 3. Distribución de las personas según respuesta serológica a los microorganismos investigados

Respuesta serológica	Grupo sin factores de riesgo cardiovascular		Grupo con factores de riesgo cardiovascular	
	Número de casos	Porcentaje (%)	Número de casos	Porcentaje
<i>C. pneumoniae</i> +	70	60,3	92	68,1
<i>C. pneumoniae</i> -	46	39,7	43	31,9
<i>H. pylori</i> +	84	72,4	109	80,7
<i>H. pylori</i> -	32	27,6	26	19,3
Citomegalovirus +	99	85,3	122	90,4
Citomegalovirus -	17	14,7	13	9,6

Tabla 4. Media comparativa de la PCR, fibrinógeno y leucocitos en los grupos serológico positivos y negativos en el grupo sin factores de riesgo cardiovascular.

Grupo sin factores de riesgo cardiovascular				
Grupo serológico	Número de personas	Media PCR*	Intervalos de confianza (95%)	Valor de p (+VS-)
<i>C. pneumoniae</i> +	70	3,79	3,62 – 3,96	< 0,0001
<i>C. pneumoniae</i> -	46	3,16	2,93 – 3,39	
<i>H. pylori</i> +	84	3,07	2,81 – 3,33	0,245
<i>H. pylori</i> -	32	2,70	2,33 – 3,18	
Citomegalovirus +	99	3,03	2,80 – 3,26	0,346
Citomegalovirus -	17	2,65	1,86 – 3,44	
Media fibrinógeno*				
<i>C. pneumoniae</i> +	70	346,18	333,84 – 358,52	0,008
<i>C. pneumoniae</i> -	46	319,50	307,95 – 331,05	
<i>H. pylori</i> +	84	285,60	265,40 – 305,80	0,355
<i>H. pylori</i> -	32	263,45	242,10 – 303,91	
Citomegalovirus +	99	287,46	265,23 – 309,67	0,075
Citomegalovirus -	17	274,50	220,70 – 328,29	
Media leucocitos*				
<i>C. pneumoniae</i> +	70	7.762	7.340 – 8.185	0,907
<i>C. pneumoniae</i> -	46	7.723	7.242 – 8.204	
<i>H. pylori</i> +	84	7.789	7.430 – 8.147	0,677
<i>H. pylori</i> -	32	7.636	6.965 – 8.307	
Citomegalovirus +	99	7.759	7.408 – 8.110	0,854
Citomegalovirus -	17	7.675	6.936 – 8.411	

* PCR: proteína C reactiva mg/dL. Fibrinógeno: mg/dL. Leucocitos: mL de sangre.

Tabla 5. Media comparativa de la PCR, fibrinógeno y leucocitos en los grupos serológico positivos y negativos en el grupo con factores de riesgo cardiovascular.

Grupo con factores de riesgo cardiovascular				
Grupo serológico	Número de personas	Media PCR*	Intervalos de confianza (95%)	Valor de <i>pneumoniae</i> +
<i>C. pneumoniae</i> +	92	6,08	5,85 – 6,30	< 0,0001
<i>C. pneumoniae</i> -	43	4,08	3,75 – 4,41	
<i>H. pylori</i> +	109	5,50	5,25 – 5,57	0,365
<i>H. pylori</i> -	26	5,18	4,48 – 5,58	
Citomegalovirus +	122	5,48	5,24 – 5,79	0,386
Citomegalovirus -	13	5,03	3,94 – 6,11	
Media fibrinógeno*				
<i>C. pneumoniae</i> +	92	389,78	380,53 – 399,03	< 0,0001
<i>C. pneumoniae</i> -	43	335,88	320,87 – 350,89	
<i>H. pylori</i> +	109	372,45	362,31 – 382,61	0,944
<i>H. pylori</i> -	26	373,27	363,93 – 382,59	
Citomegalovirus +	122	374,46	365,30 – 383,61	0,217
Citomegalovirus -	13	355,30	319,89 – 390,71	
Media leucocitos*				
<i>C. pneumoniae</i> +	92	7.788	7.441 – 8.135	0,259
<i>C. pneumoniae</i> -	43	8.146	7.623 – 8.609	
<i>H. pylori</i> +	109	7.952	7.626 – 8.278	0,492
<i>H. pylori</i> -	26	7.694	7.244 – 8.321	
Citomegalovirus +	122	7.871	7.561 – 8.181	0,525
Citomegalovirus -	13	8.190	7.428 – 8.952	

* PCR: proteína C reactiva mg/dL. Fibrinógeno: mg/dL. Leucocitos: mL de sangre.

Tabla 6. Relación entre la PCR, fibrinógeno y leucocitos con respecto a la serorrespuesta a *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y citomegalovirus en los dos grupos.

Variables	Significancia	Medida de asociación	
		Eta	Eta cuadrado
Grupo sin factores de riesgo cardiovascular			
Proteína C reactiva IgG <i>C. pneumoniae</i>	<0,001	0,80	0,64
Proteína C reactiva IgG <i>H. pylori</i>	0,246	0,131	0,017
Proteína C reactiva IgG Citomegalovirus	0,345	0,107	0,011
Fibrinógeno IgG <i>C. pneumoniae</i>	<0,001	0,865	0,748
Fibrinógeno IgG <i>H. pylori</i>	0,355	0,105	0,011
Fibrinógeno IgG Citomegalovirus	0,075	0,200	0,040
Leucocitos IgG <i>C. pneumoniae</i>	0,907	0,013	0,000
Leucocitos IgG <i>H. pylori</i>	0,677	0,047	0,002
Leucocitos IgG Citomegalovirus	0,854	0,021	0,000
Grupo con factores de riesgo cardiovascular			
Proteína C reactiva IgG <i>C. pneumoniae</i>	<0,001	0,641	0,411
Proteína C reactiva IgG <i>H. pylori</i>	0,312	0,088	0,008
Proteína C reactiva IgG citomegalovirus	0,285	0,093	0,009
Fibrinógeno IgG <i>C. pneumoniae</i>	<0,001	0,475	0,226
Fibrinógeno IgG <i>H. pylori</i>	0,945	0,006	0,000
Fibrinógeno IgG citomegalovirus	0,217	0,107	0,011
Leucocitos IgG <i>C. pneumoniae</i>	0,259	0,098	0,010
Leucocitos IgG <i>H. pylori</i>	0,493	0,060	0,004
Leucocitos IgG citomegalovirus	0,526	0,055	0,003

Discusión

La enfermedad cardiovascular es uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo. Cada año miles de personas fallecen por esta causa a pesar de ser una entidad potencialmente prevenible. Esto ha llevado a muchos investigadores a trabajar de manera sistemática en el área de la prevención primaria con el objeto de mejorar la expectativa de vida de estos pacientes, como también disminuir los altos costos de atención que implica la enfermedad.

Han sido creadas varias escalas de predicción de riesgo tomando como parámetros los denominados factores de riesgo mayores o tradicionales que actúan de manera independiente. Actualmente, el análisis de los factores conocidos le permite al médico predecir con fundamento estadístico el riesgo de padecer o no un evento cardiovascular y la probable mortalidad asociada. Así también es conocido que la reducción del colesterol y la presión sanguínea, como el dejar de fumar, disminuyen la probabilidad de sufrir enfermedad coronaria. Sin embargo, muchas veces el infarto del miocardio ocurre en personas sin los factores de riesgo mayores y sin los factores de riesgo predisponentes. Por eso han surgido nuevos marcadores que pretenden identificar una proporción mayor de sujetos con posibilidades altas de experimentar complicaciones isquémicas del corazón y cerebro. En la actualidad existen algunas proteínas que pueden medirse en sangre, e inclusive es factible que permitan predecir precozmente el riesgo de enfermedad. Estas proteínas están incluidas en el grupo de los llamados factores de riesgo condicionales, y nuestro estudio tomó a dos de ellas, la proteína C reactiva (marcador inflamatorio) y el fibrinógeno (factor protrombótico), además de los leucocitos y su relación con la serorrespuesta a *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y citomegalovirus.

Encontramos que la prevalencia de la seropositividad para los agentes investigados fue alta en la población estudiada (Tabla 3), lo cual está acorde con lo publicado en la literatura (16). Sin embargo, con respecto a la *Chlamydia pneumoniae* no encontramos diferencia en cuanto al género. Se ha informado una seropositividad mayor del 25% en hombres que en mujeres, probablemente relacionada con el hábito de fumar y la infección respiratoria (17,18). En este estudio los fumadores no tuvieron mayor prevalencia; en ellos únicamente fue importante el aumento de los leucocitos al compararlos con los no fumadores dentro del grupo de personas con factores de riesgo cardiovascular e independiente de la respuesta serológica, mientras que al comparar la media de los valores de la proteína C reactiva y del fibrinógeno, estas variables no fueron significativas ($p>0,05$). Tabla 8. Por lo tanto, en este estudio los leucocitos no tuvieron importancia con respecto a la respuesta serológica de los patógenos investigados.

En Colombia se desconoce la incidencia real de este microorganismo como agente etiológico en las infecciones respiratorias y no hay estadísticas de seroprevalencia (19). Este trabajo es el primero en informar este tipo de prevalencia en una población determinada.

El interés por la relación entre *Chlamydia pneumoniae* y la enfermedad aterosclerótica parte de los estudios hechos por Saikku y sus colaboradores en 1988 (20). Ellos identificaron por microinmunofluorescencia (MIF) una prevalencia elevada de títulos de anticuerpos para *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con infarto del miocardio. Los informes sucesivos de investigadores en distintas partes del

Tabla 7. Comportamiento de la PCR, fibrinógeno y leucocitos con respecto a *Chlamydia pneumoniae* entre los grupos de riesgo cardiovascular.

Grupos	Número de personas	<i>C. pneumoniae</i>		Media PCR*		Valor de p (+ VS -)
		+	-	+	-	
Obesos	62	42	20	5,933	4,004	<0,0001
Diabéticos	47	29	18	6,063	4,529	<0,0001
Fumadores	32	20	12	6,080	4,210	<0,0001
Hipertensos	52	34	18	6,082	3,862	<0,0001
Sedentarios	56	41	15	5,911	3,842	<0,0001
Dislipidémicos	60	42	18	6,106	4,345	<0,0001
Media fibrinógeno*						
Obesos	62	42	20	392	347	0,005
Diabéticos	47	29	18	386	330	0,002
Fumadores	32	20	12	387	335	0,002
Hipertensos	52	34	18	388	322	0,002
Sedentarios	56	41	15	395	336	0,009
Dislipidémicos	60	42	18	395	332	0,006
Media leucocitos*						
Obesos	62	42	20	7.779	8.116	0,388
Diabéticos	47	29	18	7.534	8.295	0,141
Fumadores	32	20	12	9.464	9.206	0,651
Hipertensos	52	34	18	7.889	8.202	0,543
Sedentarios	56	41	15	7.720	8.306	0,205
Dislipidémicos	60	42	18	7.648	8.683	0,309

* PCR: proteína C reactiva mg/dL. Fibrinógeno: mg/dL. Leucocitos: mL de sangre.

mundo confirmaron los hallazgos iniciales. Posteriormente se demostró asociación entre *Chlamydia pneumoniae* y aterosclerosis mediante estudios experimentales en ratones y conejos (21-23).

La *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) es la tercera y más reciente de las especies de género *Chlamydia* después de la *Chlamydia trachomatis* y la *Chlamydia psittaci*. Tiene como característica importante la habilidad para persistir en el cuerpo causando infecciones crónicas, latentes o persistentes. La mayoría de las infecciones pasan clínicamente desapercibidas; sin embargo, es causante de enfermedades respiratorias entre las que se incluyen neumonías, faringitis, sinusitis, bronquitis y asma (24). Así mismo se han descrito otras condiciones asociadas como eritema nodoso, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis, artritis reactiva, encefalitis, cáncer del pulmón, aterosclerosis y la endocarditis con hemocultivos negativos (25-27). Las *Chlamydiae* son microorganismos de crecimiento intracelular obligados e incapaces de sintetizar adenosina trifosfato (ATP), por lo que dependen de la producción de energía de las células.

La respuesta inmune por estas infecciones está limitada a una potente respuesta celular y humoral temporal (producción de IgM, IgA e IgG séricas) y no despierta una respuesta protectora duradera. En este estudio encontramos una asociación significativa entre la seropositividad para *Chlamydia* y aumentos en los niveles de la proteína C reactiva y del fibrinógeno en los dos grupos, mientras que los otros dos microorganismos no mostraron esa

significancia. Sin embargo, aunque este es un hecho llamativo, no tiene una explicación clara en el trabajo, porque no podemos decir que se deba a una infección crónica por este germen. Este tipo de serología no tiene la capacidad de distinguir entre una infección activa, persistente o resuelta. Es probable que el estímulo para los aumentos de la proteína C reactiva encontrados no tengan un origen antigénico sino no infeccioso, o neoantigénico pero primario. No obstante, en ambos grupos encontramos esa asociación. Otras investigaciones bajo diseños diferentes serán necesarias, y quizás utilizando proteína C reactiva de alta sensibilidad (28). Sin embargo, otros estudios han mostrado incrementos de este reactante con la seropositividad tanto para *Chlamydia pneumoniae* como para *Helicobacter pylori* (29).

La proteína C reactiva es la mayor proteína humana de fase aguda. En personas normales, al utilizar métodos cuantitativos confiables, usualmente se encuentra en concentraciones muy bajas o ausente, y no es detectable por los métodos semicuantitativos y cualitativos utilizados todavía en muchos de nuestros laboratorios, pudiendo elevarse cientos de veces en caso de enfermedad inflamatoria aguda.

La edad y el fumar pueden asociarse con aumento en sus cifras (30); sin embargo, es poca la atención que en la literatura médica mundial han tenido los cambios en las concentraciones de la proteína C reactiva en la población general y aparentemente normal y qué factores pueden provocar esas modificaciones (31,32).

Tabla 8. Comparación de las medias de la PCR, fibrinógeno y leucocitos en el grupo con factor de riesgo cardiovascular.

Grupos	Número de personas	Media PCR*	Intervalo de confianza (95%)	Valor de p
Obesos	62	5,311	4,938 – 5,683	0,329
No obesos	73	5,557	5,220 – 5,894	
Diabéticos	47	5,476	5,275 – 5,870	0,855
No diabéticos	88	5,427	5,106 – 5,748	
Fumadores	32	5,378	4,826 – 5,930	0,772
No fumadores	103	5,464	5,183 – 5,745	
Hipertensos	52	5,314	4,867 – 5,759	0,411
No hipertensos	83	5,526	5,229 – 5,822	
Sedentarios	56	5,357	4,963 – 5,760	0,559
No sedentarios	79	5,506	5,187 – 5,8246	
Dislipidémicos	60	5,578	5,224 – 5,930	0,341
No dislipidémicos	75	5,338	4,987 – 5,687	
Media fibrinógeno*				
Obesos	62	377,65	365,11 – 390,18	0,311
No obesos	73	368,34	355,27 – 381,41	
Diabéticos	47	364,43	345,82 – 383,04	0,191
No diabéticos	88	376,99	367,41 – 386,83	
Fumadores	32	367,47	349,79 – 385,15	0,532
No fumadores	103	374,21	363,58 – 384,84	
Hipertensos	52	365,35	347,56 – 383,13	0,209
No hipertensos	83	377,17	367,38 – 386,96	
Sedentarios	56	379,27	365,79 – 392,75	0,221
No sedentarios	79	367,90	355,63 – 380,16	
Dislipidémicos	60	376,00	360,74 – 391,26	0,509
No dislipidémicos	75	369,91	358,87 – 380,94	
Media leucocitos*				
Obesos	62	7.887	7.5252 – 8.2495	0,928
No obesos	73	7.914	7.4623 – 8.3659	
Diabéticos	47	7.825	7.3205 – 8.3302	0,707
No diabéticos	88	7.942	7.5781 – 8.3075	
Fumadores	32	9.367	8.8162 – 9.919	<0,001
No fumadores	103	7.446	7.1521 – 7.7412	
Hipertensos	52	7.997	7.5111 – 8.4842	0,608
No hipertensos	83	7.841	7.4702 – 8.2137	
Sedentarios	56	7.877	7.4685 – 8.2858	0,889
No sedentarios	79	7.919	7.5006 – 8.3334	
Dislipidémicos	60	7.958	7.5189 – 8.3977	0,732
No dislipidémicos	75	7.856	7.4573 – 8.2564	

* PCR: proteína C reactiva mg/dL. Fibrinógeno: mg/dL. Leucocitos: mL de sangre.

Con el reconocimiento de que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio, varios marcadores plasmáticos han sido evaluados como herramientas potenciales para predecir el riesgo de eventos cardiovasculares. El aumento en las concentraciones séricas de proteína C reactiva, indicando un nivel inflamatorio sistémico bajo, parece ser el factor predictor de riesgo más alto para la morbimortalidad cardiovascular tanto en pacientes con síntomas coronarios como en aquellos asintomáticos pero con factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular (33). Concentraciones elevadas de proteína C reactiva han sido reportadas en pacientes con isquemia aguda o infarto del miocardio y se ha encontrado que predice angina recurrente entre aquellas personas hospitalizadas con angina inestable (34). La proteína C reactiva se asocia también con el riesgo de infarto del miocardio entre pacientes con angina de pecho y con riesgo de enfermedad coronaria fatal entre fumadores con otros factores concomitantes (29).

En nuestro estudio tanto el promedio de la proteína C reactiva como los niveles de fibrinógeno, fueron más bajos en el grupo sin factores de riesgo cardiovascular (Tabla 1), y la diferencia con respecto al grupo con factores de riesgo fue significativa (Tabla 2). Esta diferencia probablemente fue debida a la presencia de los factores de riesgo capaces de elevar los niveles de este reactante de fase aguda, o a otros factores que no se determinaron en este trabajo, pero no a la serorrespuesta entre los grupos ($p > 0,05$). En cambio, ya en el interior de los mismos grupos, es decir, el de personas aparentemente normales y en aquellos con factores de riesgo cardiovascular pero asintomáticos, sí existió una diferencia significativa con respecto a la positividad serológica para *Chlamydia pneumoniae*, como ya se expresó.

Los leucocitos, independiente de la serorrespuesta a cualquiera de los gérmenes, no mostraron ninguna diferencia ($p > 0,05$). Por lo tanto, no fueron útiles como marcadores con respecto a la seropositividad para los agentes investigados en los dos grupos. Tablas 4 y 5.

El grado de asociación, determinado por el coeficiente eta, únicamente demostró relativa dependencia entre los valores de la proteína C reactiva, el fibrinógeno y la *Chlamydia pneumoniae* en el grupo sin factores de riesgo cardiovascular. En este grupo, el 64% de las variaciones de la PCR y el 75% del fibrinógeno serían explicadas por las serologías positivas para *Chlamydia pneumoniae*. En el grupo con los factores de riesgo, el nivel de asociación disminuyó, probablemente influenciado por estos factores. Tabla 6. Las demás asociaciones no fueron significativas.

En general podemos expresar que a pesar de las limitaciones del estudio, dadas por su diseño que permite evaluar asociaciones, no predicciones ni causalidad, por el punto de corte empírico en el título de los anticuerpos contra los gérmenes para establecer seropositividad, por no cuantificar los títulos obtenidos más allá de este punto, por la falta de especificidad de los mismos para indicar infección acti-

va, y de tener en cuenta que al hacer múltiples pruebas estadísticas con un nivel de significancia de 0,05, los valores de p van a variar en este nivel puesto que el azar de todas maneras garantiza cierta proporción de asociaciones, y entre más asociaciones se estudien son posibles más resultados estadísticos falsos positivos. Creemos, sin embargo, que el estudio nos aporta un conocimiento sobre la prevalencia de los patógenos investigados en nuestra región y el comportamiento de los niveles de la proteína C reactiva en la población aparentemente sana y nuestra y en aquellos con factores de riesgo cardiovascular pero asintomáticos, hecho que ha recibido poca atención en la literatura médica, especialmente en nuestro país. A manera de conclusión podemos decir que en la población estudiada:

- La seroprevalencia de *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y citomegalovirus fue alta.
- Los niveles de proteína C reactiva y de fibrinógeno se elevaron significativamente por la seropositividad a *Chlamydia pneumoniae* en la población con y sin factores de riesgo cardiovascular.
- La seropositividad para *Helicobacter pylori* y citomegalovirus no modificó significativamente las concentraciones de proteína C reactiva ni de fibrinógeno.
- La seropositividad para *Chlamydia pneumoniae* en las personas sin factores de riesgo estableció un nivel de asociación mayor para el fibrinógeno que para la proteína C reactiva; sucedió lo contrario cuando hubo factores de riesgo presentes.
- La seropositividad para cualquiera de los tres agentes no guardó relación con el número total de leucocitos.
- Los leucocitos fueron significativos entre los fumadores con respecto a los no fumadores.

Summary

Objective. To determine the behavior of C-reactive protein, fibrinogen and total leukocytes with relation to the immunologic response mediated by antibodies IgG type against *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus in a group of subjects with and without cardiovascular risk factors in Florencia, Caquetá.

Desing. Cross-sectional study in a population sample of 251 individuals.

Material and method. Population sample obtained by convenience between February and November of 1999 to conform two groups according to criteria previously established. The group with cardiovascular risk factors: hypertenses, diabetics, obeses, dislipidemics, smokers and sedentaries was of 135 subjects. We made quantitative measurements of C-reactive protein (CRP), fibrinogen and leukocytes and qualitative measurements of the serological response to the investigated germs. Existent relationships were valued and for all result a p value $< 0,05$ was considered significant.

Results. General mean age was 54.34 years (95% CI=53.47-55.22). Men were 127 (50.6%) and women

124 (49.4%). We found a seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* in 162 subjects (64.5%), *Helicobacter pylori* in 193 (76.9%) and cytomegalovirus in 221 (88%). General mean for C-reactive protein levels (CRP) it was 4.52 mg/dL (95%CI=4.27-4.76), for fibrinogen levels 337.97 mg/dL (95%CI=326.62-349.33) and for leukocytes 7844 mL (95%CI=7626-8062).

Comparative global mean of plasma C-reactive protein and fibrinogen concentrations it was significant between both groups, $p < 0.0001$. Leukocytes levels were not significant, $p = 0.5$. *Chlamydia pneumoniae* seropositivity, unlike the other pathogens, also was significant with respect to the levels of the PCR and fibrinogen, $p < 0.05$. The association level determined by the coefficient Eta, was smaller in the group with cardiovascular risk factors. The leukocytes were only significant when comparing smokers with non smokers and independent of the response serological, $p < 0.001$. The obesity and the dyslipidemia were the most frequent risk factors with 45.9% and 44.4%.

Conclusions. In the studied population the seroprevalence of *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus were high and the levels of CRP and fibrinogen significantly rose by the seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* in both groups but not by the others microorganisms. The variations in the leukocytes were not important for any of three.

Key words. *Chlamydia pneumoniae*, C-reactive protein, fibrinogen, cardiovascular risk factors.

Referencias

- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *Engl J Med* 1996;**336**:973-979.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai M. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *Engl J Med* 2000;**342**:836-843.
- Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;**99**:237-242.
- Gupta S. Chronic infection in the aetiology of atherosclerosis focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Atherosclerosis* 1999;**143**:1-6
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;**350**:430-436.
- Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Annu Rev Physiol* 1995;**57**:791-804.
- Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. *Circulation* 1997;**96**:4065-4103.
- Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydia heat shock protein 60 localize in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998;**98**:300-307.
- Kalayoglu MV, Morris RP, Morrison SG, Yuan Y, Byrne GL. Chlamydial virulence determinants in atherogenesis: role of Chlamydial lipopolysaccharide and heat shock protein 60 in macrophage-lipoprotein interactions. *J Infect Dis* 2000; **181** (sup):583-589.
- Birnie D. Association between antibodies to mycobacterial heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis: possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* in increasing risk. *Heart* 1996;**53**:997-1002.
- Adam E. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1997;**4**:431-439.
- Chiu B, Vira A, Tucker W, Fong IW. *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1997;**96**:2144-2148.
- Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S, et al. New international reference preparation for protein in human serum (RPHS). *Clin Chem* 1995;**40**:934-938.
- Beth G. Etscheid. Manager, Business Development. Washington Research Foundation. 2815 Eastlake Avenue E, Suite 300, Seattle, WA 98102.
- Ferrán AM. SPSS para Windows. Programación y análisis estadístico. 1ª. Ed. Madrid: McGraw-Hill de España; 1996: 158-162.
- Blassi M, Legnani D, Lombardo VM. Detection and widespread distribution of *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus. *Eur Heart J* 1994;**76**:645-649.
- Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila A, Neiminen MS, Valtonen V, Saikko P, et al. *Chlamydia pneumoniae* specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* 1993;**87**:1130-1134.
- Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factor in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1217-725.
- Jaramillo SE, García AM, Gonzalez J, Sierra P, Villegas F. *Chlamydia pneumoniae* y aterosclerosis coronaria. *Rev Col Cardiol* 2000;**8**:91-100.
- Saikko P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela Ph, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;**2**:938-986.
- Moazed TC, Kuo CC, Grayston JT, Campbell LA, et al. Murine models of *Chlamydia pneumoniae* infection and atherosclerosis. *J Infect Dis* 1997;**175**:883-890.
- Laitinen K, Laurila A, Pyhala L, Leinonen M, Saikko P. *Chlamydia pneumoniae* infection induces inflammatory changes in the aorta of rabbits. *Infect Immun* 1997;**65**:4832-4835.
- Fong IW, Chiu B, Viira E, Fong MW, Jang D, Mahony J. Rabbit model for *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:48-52.
- Blasi F, Legnani D, Lombardo VM. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993;**6**:19-22.
- Marie JJ, Harczy M, Mann OE. Culture-negative endocarditis probably due to *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 1990;**161**:127-129.
- Haidl S, Ivarssons S, Bjerre I. Guillain-Barré syndrome after *Chlamydia pneumoniae* infection. *Engl J Med* 1992;**326**:576-517.
- Scan M, Veovic B, Kese D. *Chlamydia pneumoniae* and meningoencephalitis. *Engl J Med* 1994;**331**:406.
- Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999;**45**:2136-2141.
- Mendall MA, Patel P, Ballam L. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factor: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;**312**:1061-1065.
- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relationship of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiology* 1996;**144**:537-547.
- Steel D, Whitehead A. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994;**15**:81-88
- Palosuo T, Husman T, Koistinen J, Aho K. C-reactive protein in population sample. *Acta Medica Scandinavica* 1986;**220**:175-179.
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Lurines DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin in acute coronary syndromes: a TIMI 11^a substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:4260-4265
- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patient with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;**99**:855-860.