

Inflamación e infección en la enfermedad coronaria estable y en el síndrome coronario agudo

José Bermejo García^a, Prudencio Martínez Martínez^b, José F. Martín Rodríguez^d, Mar de la Torre Carpena^a, Rosa Bustamante Bustamante^c, Ana B. Guerrero Peral^c, Raúl Ortiz de Lejarazu^b, José M. Eiros Bouza^b, Santiago Blanco García^c y Francisco Fernández-Avilés^a

Departamentos de ^aCardiología (ICICOR), ^bMicrobiología y ^cLaboratorio Central. Hospital Universitario.

^dDepartamento de Estadística e I.O. de la Universidad. Valladolid.

Objetivo. Estudiar la posible interrelación entre infección, inflamación y enfermedad coronaria.

Pacientes y método. Se seleccionaron 60 pacientes con síndrome coronario agudo (44 varones, 62 ± 13 años), 40 con enfermedad coronaria estable (31 varones, 64 ± 10 años) y 40 individuos sin enfermedad coronaria conocida (grupo control: 34 varones, 53 ± 5 años). Se investigó la IgG frente a *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus y *Helicobacter pylori*, y la proteína C reactiva en todos los enfermos y la IgM sólo en pacientes con síndrome coronario agudo (*C. pneumoniae* y citomegalovirus) y proteína C reactiva e IgG al mes.

Resultados. No hubo sueros reactivos para IgM. La prevalencia de IgG (*C. pneumoniae*, citomegalovirus o *H. pylori*) fue similar en todos los casos: *C. pneumoniae* en 44 (73%), 29 (73%) y 25 (63%) enfermos agudos, estables y del grupo control, respectivamente; citomegalovirus en 55 (92%), 37 (92%) y 38 (95%), respectivamente, y *H. pylori* en 43 (72%), 32 (80%) y 34 (85%), respectivamente. Los síndromes coronarios agudos ocurrieron en una mayor proporción de pacientes con valores de proteína C reactiva superiores al límite de referencia (48 [80%], 10 [25%] y 0 pacientes, respectivamente; $p < 0,001$). Dichos valores estaban más elevados en el infarto de miocardio con onda Q que en el síndrome coronario agudo sin segmento ST elevado (medianas: 22,65 frente a 7,69; $p < 0,001$). Al mes persistían los valores elevados en el 40% de los pacientes que los tuvieron en la fase aguda (mediana: 22,65 frente a 3,38; $p < 0,001$).

Conclusiones. Se han detectado niveles significativos de inflamación en los síndromes coronarios agudos y en menor grado en la enfermedad coronaria estable con métodos habituales en la práctica clínica. La serología posiblemente no sea el método adecuado para analizar la interrelación, si es que existe, entre síndromes coronarios, infección e inflamación.

Palabras clave: Enfermedad coronaria. Factores de riesgo. Aterosclerosis.

(Rev Esp Cardiol 2001; 54: 453-459)

Este proyecto ha sido posible en parte gracias a una ayuda a la investigación del convenio entre la Universidad de Valladolid y la Sociedad Castellano-Leonesa de Cardiología (SOCALEC) concedida en el segundo Congreso de dicha Sociedad.

Correspondencia: Dr. J. Bermejo García.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario.
Ramón y Cajal, s/n. 47011 Valladolid.
Correo electrónico: jbgarcia@scisquemica.org

Recibido el 27 de junio del 2000.

Aceptado para su publicación el 30 de noviembre del 2000.

Inflammation and Infection in Stable Coronary Disease and the Acute Coronary Syndrome

Objective. To study whether inflammation and infection are related to coronary artery disease.

Design. Sixty patients (44 males, mean age 62 ± 13 years) with acute coronary syndrome and 40 with stable coronary artery disease (31 males, age 64 ± 10 years) and a control group of 40 individuals (34 males, 53 ± 5 years) were analyzed. IgG against *Chlamydia pneumoniae*, Cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* plus C-reactive protein were assessed in all serum samples. In addition, IgM against *C. pneumoniae* and Cytomegalovirus on admission and C-reactive protein one month later were measured in acute patients.

Results. No IgM seropositivity was observed. A high prevalence of IgG seropositivity with no significant differences among the groups was found: *C. pneumoniae*: acute group 44 (73%), stable group 29 (73%) and control group 25 (63%); Cytomegalovirus: 55 (92%), 37 (92%) and 38 (95%), respectively; and *H. pylori*, 43 (72%), 32 (80%) and 34 (85%) respectively. There was a high rate of positive C-reactive protein in the acute group: 48 (80%) vs 10 (25%) the stable group and 0% the control group ($p < 0.001$). C-reactive protein levels were higher in Q-wave infarction than in unstable angina/ non-Q-wave infarction (median 22.65 vs 7.69, $p < 0.001$). One month later, C-reactive protein levels decreased (median 22.65 vs 3.38, $p < 0.001$), but were still positive in 40%.

Conclusions. These data suggest that inflammation is detected by the commonly used methods in clinic practice in acute coronary syndromes and to a lesser extent in stable coronary artery disease. It seems that different mechanisms other than infection account for this inflammatory response, at least this being so when infection is assessed by serology. Serology does not appear to be an adequate method to determine the possible relationship among coronary syndromes, infection and inflammation.

Key words: Coronary artery disease. Risk factors. Atherosclerosis.

(Rev Esp Cardiol 2001; 54: 453-459)

INTRODUCCIÓN

Los factores de riesgo cardiovascular convencionales no explican una gran proporción de casos con enfermedad coronaria. La investigación en este campo ha

ABREVIATURAS

CMV: citomegalovirus.

PCR: proteína C reactiva.

SCA: síndrome coronario agudo.

SCE: síndrome coronario estable.

llevado, en los últimos años, a relacionar una serie de situaciones o condiciones patológicas, como el aumento de lipoproteína(a), la hiperhomocisteinemia, el aumento de las concentraciones de fibrinógeno o la deficiencia de estrógenos, entre otros, con la enfermedad coronaria¹⁻⁴. En este contexto, numerosas publicaciones insisten en la amplia evidencia que existe sobre el lugar preeminente que la inflamación ocupa en la iniciación y progresión de la placa de ateroma⁵⁻⁹. Por otro lado, hay datos publicados que sugieren que ciertas infecciones bacterianas o virales podrían iniciar el proceso inflamatorio. Así pues, la infección ha sido considerada como un posible nuevo factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular debido a su efecto sobre los procesos inflamatorios de carácter local o general.

Los microorganismos que con más frecuencia han sido asociados a la enfermedad coronaria son citomegalovirus (CMV), *Helicobacter pylori* y sobre todos ellos *Chlamydia pneumoniae*, que ha sido el microorganismo más frecuentemente estudiado en este sentido¹⁰⁻¹⁵. Las evidencias en que se apoya dicha asociación son fundamentalmente del ámbito seroepidemiológico, aunque con métodos histopatológicos también se ha referido el hallazgo de restos del microorganismo dentro de las placas de ateroma^{16,17}. El objetivo del presente estudio es analizar la posible asociación existente entre enfermedad coronaria crónica y aguda e infección por *C. pneumoniae*, *H. pylori* o CMV, estimada por métodos serológicos, evaluando al mismo tiempo los niveles de inflamación existentes a través de la determinación de la proteína C reactiva (PCR).

PACIENTES Y MÉTODO

Se seleccionaron 100 pacientes con enfermedad coronaria separados en dos grupos: 60 enfermos consecutivos, ingresados en la unidad coronaria, con síndrome coronario agudo (SCA) (42 con infarto agudo de miocardio con onda Q y 18 con síndrome coronario agudo sin segmento ST elevado) y 40 pacientes con síndrome coronario estable (SCE) demostrado por la existencia de infarto antiguo o enfermedad coronaria comprobada por coronariografía, sin episodios de inestabilidad en los últimos 6 meses, procedentes de la consulta externa (con infarto previo en 11 casos; 35 casos habían sido revascularizados mediante angioplastia, cirugía o ambos). Este grupo de pacientes con

enfermedad coronaria estable fue utilizado como grupo comparativo con el grupo SCA para analizar la existencia de inflamación estudiada por las concentraciones de PCR y de infección crónica estudiada por serología durante la fase aguda de los síndromes coronarios. Adicionalmente se seleccionaron 40 individuos sanos con baja probabilidad de enfermedad coronaria y baja prevalencia de factores de riesgo (grupo de pacientes sin enfermedad coronaria conocida al que se ha denominado grupo control), que tuvieran una edad superior a 40 años. Este grupo fue seleccionado entre los donantes de sangre.

En los pacientes con SCA se obtuvo una muestra de sangre durante la fase aguda y otra al mes. La muestra de la fase aguda se obtuvo durante el segundo día de ingreso de los pacientes en la unidad coronaria (en todos los casos entre las 12 y las 48 h del comienzo de los síntomas). En los otros grupos (SCE y control, respectivamente) se obtuvo una única muestra. En la totalidad de las muestras se investigó la presencia de IgG frente a *C. pneumoniae*, CMV y *H. pylori* y las concentraciones de PCR. Sólo los sueros correspondientes a la fase aguda fueron analizados frente a IgM para *C. pneumoniae* y CMV.

Para el estudio serológico se emplearon técnicas de microinmunofluorescencia (*C. pneumoniae*, *C. pneumoniae* IgM e IgG, VIRCELL S.L., España) y enzimoimmunoanálisis (CMV, VIDAS CMV IgM e IgG, bioMérieux, Francia; *H. pylori*, Pyloriset® IgG, Orion Diagnostica, Finlandia). Para la detección de PCR se empleó una técnica nefelométrica (Nephelometer analyzer II, Dade-Behring).

Las muestras fueron conservadas a -20 °C hasta el momento en que fueron procesadas y evaluada su reactividad según los protocolos de los laboratorios fabricantes, sin que los operadores conociesen de antemano el grupo de procedencia de la muestra. Se consideraron positivas cuando para *C. pneumoniae* la IgM $\geq 1/12$ y la IgG $\geq 1/64$; para CMV IgM $\geq 0,90$ U/ml e IgG ≥ 6 U/ml; para *H. pylori*: IgG ≥ 300 U/ml. La PCR se consideró positiva para valores superiores a 5 mg/l, que es el valor de referencia utilizado en la práctica clínica diaria de nuestro hospital con la metodología anteriormente expuesta. El valor más bajo de PCR cuantificado fue 3,38 mg/l, ya que la técnica utilizada muestra menor sensibilidad para estos valores más bajos.

Se emplearon los siguientes criterios para establecer la fase aguda de la infección: presencia de IgM, variaciones significativas entre los títulos o valores de concentración pareados de IgG (≥ 4 veces el título inicial) y la obtención de títulos iguales o superiores a 1/512 (sólo para *C. pneumoniae*).

Para comparar la prevalencia de serología positiva a los distintos microorganismos en estudio y la positividad de la PCR se ha utilizado la prueba de la χ^2 . Para estudiar la distribución de los valores de PCR y la sero-

TABLA 1. Características basales de los grupos

	Síndrome coronario agudo	Síndrome coronario estable	Control
N.º de casos	60	40	40
Edad	62 ± 13	64 ± 10	53 ± 5
Varones	44 (73%)	31 (77,5%)	34 (85%)
HTA	23 (38%)	13 (32%)	0
Diabetes	9 (15%)	5 (12%)	0
Tabaquismo	32 (53%)	22 (55%)	0
IM previo	10 (17%)	11 (27%)	0
EVP	10 (17%)	6 (15%)	0

HTA: hipertensión arterial; IM: infarto de miocardio; EVP: enfermedad vascular periférica.

logía entre los distintos grupos se ha utilizado la prueba de la mediana. En el caso del SCA se analizó la PCR al mes; para la comparación de la evolución de la PCR se ha empleado la prueba de los signos. Se ha comparado la seropositividad en los distintos grupos ajustando por la edad mediante regresión logística. Se han utilizado tests no paramétricos debido a la asimetría de la distribución de los valores de PCR. La transformación logarítmica sólo se ha utilizado para la representación gráfica. Los análisis estadísticos se han realizado con el paquete SAS[®] y Statistica[®].

RESULTADOS

En la tabla 1 se exponen las características basales de los pacientes del estudio. Los enfermos del denominado grupo control (individuos con baja probabilidad de padecer enfermedad coronaria), debido en gran parte a su procedencia como donantes de sangre, son más jóvenes que aquellos con enfermedad coronaria establecida. No hubo diferencias significativas entre las características analizadas entre los dos grupos con enfermedad coronaria.

En la tabla 2 se observa la prevalencia de serología positiva en los distintos grupos del estudio, y también la prevalencia de positividad de la PCR. En ella podemos observar cómo sólo se cumplió el último de los criterios citados anteriormente, para la fase aguda de la infección (IgG frente a *C. pneumoniae* ≥ 1/512), pero sólo en un 3% (2 casos) de los SCA, criterio que se halló con más frecuencia incluso en los otros dos grupos (pacientes con enfermedad coronaria estable e individuos sin enfermedad coronaria). No hubo casos con seroconversión entre la primera y segunda muestras ni tampoco con IgM frente a *C. pneumoniae* o CMV.

La prevalencia de serología positiva (IgG) fue muy elevada, sin que se encontraran diferencias en cuanto a positividad a los microorganismos estudiados (IgG) entre los tres grupos del estudio. Sí hubo diferencias, como se puede observar en la tabla 2, en cuanto a la frecuencia de valores superiores a la concentración de

TABLA 2. Prevalencia de serología y PCR positivas

	Síndrome coronario agudo	Síndrome coronario estable	Control
IgM (<i>C. pneumoniae</i>)	0	—	—
IgG (<i>C. pneumoniae</i>)	44 (73%)	29 (73%)	25 (63%)
IgG (<i>C. pneumoniae</i>) ≥ 1/512	2 (3%)	6 (15%)	4 (10%)
IgM (citomegalovirus)	0	—	—
IgG (citomegalovirus)	64 (92%)	37 (92%)	38 (95%)
IgG (<i>H. pylori</i>)	43 (72%)	32 (80%)	34 (85%)
PCR*	48 (80%)	10 (25%)	0

*p < 0,001. PCR: proteína C reactiva.

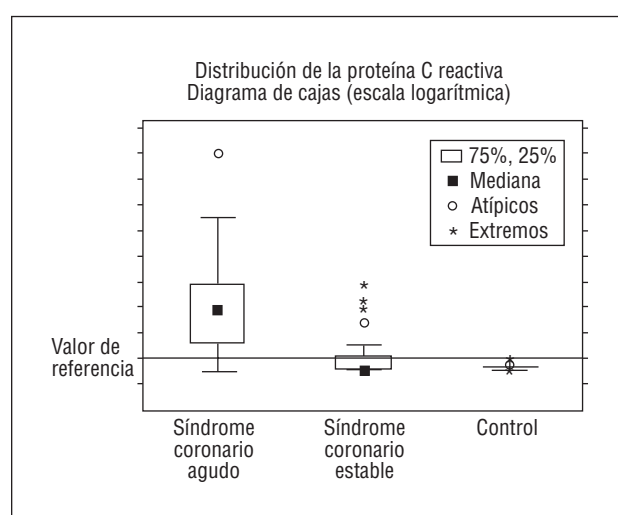


Fig. 1. Distribución de la PCR en los tres grupos del estudio. Los valores de PCR tienden a ser más elevados en los grupos con enfermedad coronaria. En el grupo de pacientes con síndrome coronario agudo, los valores son más elevados que en aquellos con enfermedad coronaria estable (prueba de la mediana: p < 0,0001).

referencia de la PCR en los distintos grupos del estudio (el 80% de los pacientes con SCA tuvieron valores de PCR superiores a 5 mg/dl; sólo el 25% de los enfermos con SCE tuvieron valores elevados, y no hubo ningún paciente en el grupo control; p < 0,001).

En la figura 1 está representada la distribución de los valores del logaritmo de PCR en los tres grupos, observándose que en los pacientes con SCA los valores son más elevados que en los pacientes con SCE, situándose los valores de PCR por debajo del límite de referencia en todos los individuos con baja probabilidad de enfermedad coronaria (mediana de 22,65 en los SCA, de 3,38 en los SCE y 3,38 en el grupo de control; p < 0,001). En la figura 2 se representan los valores de PCR según el tipo de SCA. Los pacientes con infarto agudo y onda Q tienen un significativo mayor valor de PCR (mediana: 22,65) que aquellos con síndrome coronario sin segmento ST elevado (mediana: 7,69; p =

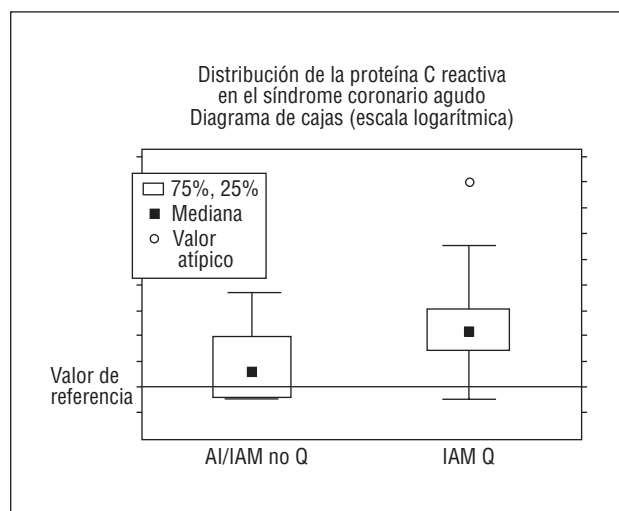


Fig. 2. Los pacientes cuyo síndrome coronario agudo se caracterizó por elevación del segmento ST e infarto con onda Q tuvieron concentraciones más elevadas de PCR que aquellos que ingresaron por angina inestable/infarto sin onda Q (prueba de la mediana: $p = 0,006$).

0,0006). Finalmente, hemos analizado el comportamiento en el tiempo de la elevación de la PCR.

Fallecieron siete pacientes durante la fase aguda (todos con PCR elevada) y, entre los supervivientes, en la figura 3 se observa cómo con el tiempo tiende a disminuir el valor de PCR; en una segunda determinación realizada al mes, las cifras de PCR fueron significativamente más bajas (mediana, 22,65 frente a 3,38; $p < 0,001$), aunque persistían por encima del valor de referencia en un 40% (17 casos) de los pacientes con positividad en la determinación inicial durante la fase aguda, excluyendo a los fallecidos. Por tanto, se puede inferir de lo anteriormente expuesto que, mientras parece clara la asociación entre SCA e inflamación estudiada por la PCR, no se puede asegurar que exista una relación entre enfermedad coronaria e infección cuando ésta se estudia con serología, debido a que la prevalencia de serología positiva (IgG) ha sido muy elevada en todos los grupos de estudio, incluyendo el grupo control (tabla 2). Sí que podemos considerar, razonablemente, que una primoinfección o reinfección por los microorganismos estudiados no sea causante, al menos con frecuencia, de un SCA ya que se objetivó una posible reinfección por *C. pneumoniae*, siguiendo criterios de serología, en sólo 2 pacientes de los 60 ingresados con síndrome coronario agudo.

DISCUSIÓN

Enfermedad coronaria e inflamación

En la enfermedad coronaria se ha observado que se alteran las concentraciones plasmáticas de diversas proteínas ligadas a la «respuesta aguda», de citocinas y de moléculas de adhesión, todo ello propio del proceso

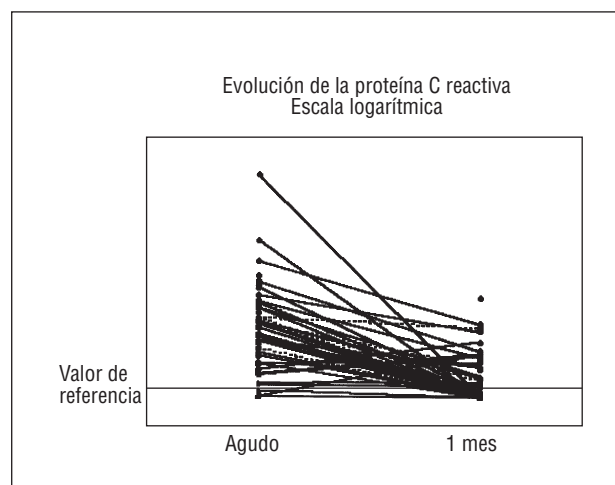


Fig. 3. Evolución de la PCR en los síndromes coronarios agudos. En la determinación obtenida al mes, los valores tienden a ser inferiores a los hallados durante la fase aguda (prueba de los signos: $p < 0,0001$), aunque continúan por encima del valor de referencia en un 40% de los casos.

inflamatorio¹⁸⁻²¹. En diversos estudios se ha sugerido que con la investigación de los diversos marcadores de inflamación se podría obtener un cierto conocimiento sobre el pronóstico de la enfermedad²²⁻²⁶. La PCR ha sido el marcador más ampliamente utilizado en los diversos estudios. Es un reactante de fase aguda inespecífico que indica la presencia y el grado de inflamación tanto aguda como mantenida; sus concentraciones se incrementan en respuesta a muy diversas agresiones, entre las que se incluyen la existencia de factores de riesgo cardiovascular²⁷.

Se ha comunicado, en el contexto de estudios epidemiológicos, que en la población general existe una relación entre los valores de PCR y el fallecimiento por causa cardiovascular o el infarto de miocardio durante los años siguientes²⁸⁻³⁰. En un metaanálisis³⁰ que incluye todos los estudios sobre población general publicados en los últimos años, el riesgo de muerte por infarto de miocardio o de infarto de miocardio no fatal al cabo de los años de seguimiento, asociado con los valores más elevados de PCR al comienzo del estudio, persistió en valores significativamente elevados tras ajustar con diversos factores de confusión. Las concentraciones más elevadas de PCR también se asociaron de manera importante con factores de riesgo como tabaquismo y obesidad³⁰. También en pacientes que habían ingresado con angina inestable, el valor de PCR se correlacionó con nuevas fases de inestabilidad o mortalidad a largo plazo, y en aquellos sometidos a angioplastia coronaria con más complicaciones precoces o reestenosis³¹⁻³³.

En la mayoría de los estudios citados anteriormente se ha utilizado una técnica muy sensible de inmunoanálisis para la determinación de PCR, poco habitual en la práctica diaria, y se comparó el riesgo de los sujetos con los valores de PCR más elevados con aque-

llos que tenían los valores más bajos, sin que en ningún momento se hayan fijado claramente los valores de corte. En el estudio FRISC³², las cifras superiores a 10 mg/l en las primeras 24 h se asociaron con un significativo incremento en el riesgo relativo de fallecimiento durante el seguimiento de los pacientes que habían ingresado por SCA. En nuestro estudio hemos utilizado un método menos sensible y utilizado más habitualmente en la práctica clínica diaria y hemos observado que los pacientes con SCA presentan valores significativamente más elevados de PCR que aquellos con SCE (fig. 1) en grupos que tienen una edad media y una prevalencia de factores de riesgo similares, como se aprecia en la tabla 1. En el 80% de pacientes con SCA los valores de PCR eran superiores a 5 mg/l, considerado patológico en la práctica clínica diaria, y en el 68% superiores a 10 mg/l, entre los que se incluyeron a los fallecidos. Esto probablemente indica la íntima relación existente entre inflamación clínicamente detectable y SCA. Los valores de PCR son superiores en el IAM con segmento ST persistentemente elevado que en aquellos con SCA sin segmento ST elevado (fig. 2), lo que se puede interpretar como que la PCR detecta el grado de inflamación (la agresión inflamatoria es más intensa, el daño producido más profundo o los dos hechos al tiempo). Puede incluso que la PCR no sea sólo un marcador pasivo de inflamación, sino que sea la causante del daño vascular a través de la activación del complemento³⁴.

Los valores de PCR tienden a normalizarse tras la fase aguda, aunque permanecen elevados al mes en el 40% de los supervivientes con concentraciones elevadas durante la fase aguda (fig. 3). En los SCE (en situación estable al menos en los 6 meses previos) hay un 25% de pacientes con valores de PCR superiores a la cifra de referencia y las concentraciones de PCR están en general más elevadas en los SCE que en el grupo de sujetos supuestamente sanos, con poca probabilidad de enfermedad. ¿Podría interpretarse como que esto es debido a la persistencia de un cierto grado de actividad del mecanismo causante del SCA en el paciente estable que tiende a cronificarse y es clínicamente detectable por los valores elevados de PCR? La PCR es un marcador muy inespecífico y no se puede descartar que dicha elevación pueda ser debida a otra causa que no tenga relación con los mecanismos de la arteriosclerosis.

Enfermedad coronaria e infección

Se ha especulado que la infección crónica podría estimular la existencia de inflamación local y general, con lo que podría contribuir a la progresión de la arteriosclerosis y a la vulnerabilidad de la placa. Es conocido que la infección induce la producción de citocinas y la proliferación de músculo liso y favorece la producción de radicales libres y la oxidación de las lipoproteí-

nas de baja densidad (LDL), lo que atrae monocitos y otras células inflamatorias al área de lesión endotelial. Los radicales libres y las citocinas, en fin, activarían la cascada de la coagulación favoreciendo la trombosis³⁵⁻³⁸. Los estudios piloto³⁹⁻⁴¹ parecen indicar que la asociación de infección y de enfermedad coronaria abriría la posibilidad de aplicar nuevas terapéuticas. La infección ha sido relacionada con la enfermedad coronaria basándose en datos de serología¹⁰⁻¹⁷. Esta asociación presenta sus limitaciones, ya que se apoya en estudios retrospectivos de reducido tamaño. Estos resultados no son confirmados por otras publicaciones, en las que no ha sido posible asociar la infección con la enfermedad coronaria mediante la utilización de métodos serológicos⁴²⁻⁴⁹. La serología, por otra parte, no se correlacionó con la presencia de la bacteria viable (*C. pneumoniae*) en la pared vascular, aunque tampoco se conoce el significado que puede tener este hecho¹⁷. El posible efecto beneficioso del antibiótico macrólido azitromicina sobre los acontecimientos a medio plazo en sujetos con enfermedad coronaria podría ser explicado por su acción sobre la inflamación, más que como agente antiinfeccioso, y con el tratamiento se aprecia una reducción de los valores de PCR e IL-6, pero no del título de anticuerpos⁴⁹. En nuestro estudio no ha sido posible establecer una asociación entre la infección y la enfermedad coronaria debido a la elevada prevalencia de serología positiva en todos los grupos del estudio, incluyendo el grupo de control de sujetos con baja probabilidad de enfermedad coronaria. La IgG frente a *C. pneumoniae* sólo resultó positiva en el 73% de los pacientes con enfermedad coronaria (SCA y SCE) y en el 63% de los enfermos con baja probabilidad de presentar una enfermedad coronaria. Este hecho no resultó significativo, aunque se podría especular que con una muestra de mayor tamaño estas diferencias posiblemente pudieran hacerse significativas. En un reciente metaanálisis de 15 estudios prospectivos que incluyeron más de 3.000 casos de infarto de miocardio o fallecimiento por enfermedad coronaria durante un seguimiento medio de 10 años, no se pudo demostrar una significativa asociación entre títulos de IgG frente a *C. pneumoniae* y enfermedad coronaria⁵⁰. Es posible que la infección participe en la patogenia de la aterosclerosis sólo en determinadas condiciones del huésped o del germen^{12-14,48,51}. Futuros estudios deberán aclarar cómo es la relación, si es que existe, entre la infección y la enfermedad coronaria. La serología, utilizada de manera aislada, es probable que no sea la herramienta metodológica adecuada.

Limitaciones

El estudio tiene dos limitaciones principales: por un lado, el reducido número de la muestra y, por otro, el denominado grupo de control que, si bien presenta la ventaja de ser, como pretendíamos, un grupo de suje-

tos con una muy baja probabilidad de enfermedad coronaria y sin los factores de riesgo clásicos conocidos, tiene la desventaja de estar compuesto por individuos más jóvenes, aunque todos tienen una edad superior a 40 años, edad en que la prevalencia de enfermedad coronaria comienza a ser relevante en nuestro país.

En resumen, a pesar de las limitaciones se puede concluir razonablemente que los datos expuestos con anterioridad sugieren que: *a)* utilizando métodos comunes en la práctica clínica diaria es posible detectar niveles de inflamación clínicamente significativos por la PCR elevada en los síndromes coronarios agudos, y también en una proporción de pacientes con enfermedad coronaria estable, y *b)* no hallamos relación entre serología e inflamación ni entre serología y enfermedad coronaria con las limitaciones antes expuestas. Futuros estudios deberán aclarar esta relación, si es que existe.

BIBLIOGRAFÍA

- D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1-11.
- Schwartzman RA, Cox ID, Poloniecki JP, Crook R, Seymour CA, Kaski JC. Elevated plasma lipoprotein (a) is associated with coronary artery disease in patients with chronic stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1260-1266.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modification of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
- Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 2545-2551.
- Kaski JC. Inflamación, infección y enfermedad coronaria. Mitos y realidades. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1311-1317.
- Fuster V. Mechanism leading to myocardial infarction. Insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
- Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 990-1003.
- Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan E, Molineaux N, Levy J et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br Med J* 1995; 311: 711-714.
- Saikkun P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Mäkelä 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: 983-986.
- Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, Wang SP, Weiss NS, Darling JR. Association of prior infection with *Chlamydia pneumoniae* and angiographically demonstrated coronary artery disease. *JAMA* 1992; 268: 68-72.
- Birnie DH, Holme ER, McKays IC, Hood S, McColl KEL, Hillis WS. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infection in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J* 1998; 19: 387-394.
- Pasceri V, Cammarota G, Patti G, Cuoco L, Gasbarrini A, Grillo RL et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 97: 1675-1679.
- Hosenpud JD. Coronary artery disease after heart transplantation and relation to Cytomegalovirus. *Am Heart J* 1999; 138: 469-472.
- Thomas M, Wong Y, Thomas D, Ajaz M, Tsang V, Gallagher PJ et al. Relation between direct detection of *Chlamydia pneumoniae* DNA in human coronary arteries at postmortem examination and histological severity (Stary grading) of associated atherosclerotic plaque. *Circulation* 1999; 99: 2733-2736.
- Maass M, Bartels C, Engel PM, Mamat U, Sievers HH. Endovascular presence of viable *Chlamydia pneumoniae* is a common phenomenon in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 15: 827-832.
- Gabay C, Kushner I. Mechanisms of disease: acute-phase proteins and other systemic responses in inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
- Kugiyama K, Ota Y, Takazoe K, Moritama Y, Kawano H, Miyao Y et al. Circulating level of secretory type II phospholipase A(2) predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100: 1280-1284.
- Haught WH, Mansour M, Rotheim R, Kihimoto TK, Mainolfi EA, Hendricks JB et al. Alterations in circulating intercellular adhesion molecule-1 and L-selectin: further evidence for chronic inflammation in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1996; 132: 1-8.
- Hasdai D, Scheinowitz M, Leibovitz E, Sclarowsky S, Eldar M, Barak V. Increased serum concentration of interleukin-1 beta in patients with coronary artery disease. *Heart* 1996; 76: 24-28.
- Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognosis influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during instabilization in coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-4210.
- Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, Aimone-Gastin I, Angioi M, Lozniewski A et al. C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999; 137: 346-351.
- Montalescot G, Philippe F, Ankri A, Vicaut E, Bearez P, Poulard JE et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin, French investigators of the ESSENCE trial. *Circulation* 1998; 98: 294-299.
- Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Jonson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 10: 88-92.
- Leibovitz E, Hertz Y, Liberman E, Sclarovsky S, Beliner S. Increased adhesiveness of white blood cell in patients with unstable angina: additional evidence for an involvement of the immune-inflammatory system. *Clin Cardiol* 1997; 20: 1017-1020.
- Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease. Cat, horse or both? *Circulation* 1998; 97: 2000-2002.
- Ridker PM, Cushman N, Stampfer MJ, Tracy R, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *Br Med J* 2000; 321: 199-204.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A et al. Elevated level of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-860.

32. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Walentin L, for the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-1147.
33. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pascualetti P, Ramazzotti V, Rebuzzi AG et al. Preprocedural serum levels of C-protein reactive predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1512-1521.
34. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2348-2354.
35. Dummer S, Lee A, Breinig MK, Kormos R, Ho M, Griffith B. Investigation of Cytomegalovirus infection as a risk factor for coronary atherosclerosis in the explanted hearts of patients undergoing heart transplantation. *J Med Virol* 1994; 44: 305-309.
36. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, Petrie BL, Burek J, Bailey KR et al. High level of Cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987; 2: 291-293.
37. Rasmussen SJ, Eckmann L, Quayle AJ, Shen L, Zhang YX, Anderson DJ et al. Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to *Chlamydia* infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis. *J Clin Invest* 1997; 99: 77-87.
38. Frier RH, Schwobe EP, Woods ML, Rodgers GM. *Chlamydia* species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J Invest Med* 1997; 45: 168-174.
39. Gurfinkel E, Bozovich G, Beck A, Testa E, Livellara B, Mautner B. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS study. *Eur Heart J* 1999; 20: 121-127.
40. Gupta S, Lesthan EW, Carrington D, Mendal MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404-407.
41. Valantine HA, Gao SZ, Menon SG, Renlund DG, Hunt SA, Oyer P et al. Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 1999; 100: 61-66.
42. McDonagh TA, Woodward M, Morrison CE, McMurray JJV, Tunstall-Pedoe H, Lowe GDO et al. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease in the north Glasgow MONICA population. *Eur Heart J* 1997; 18: 1257-1260.
43. Quinn MJ, Foley JB, Mulvihill NT, Lee J, Crean PA, Walsh MJ et al. *Helicobacter pylori* serology in patients with angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1664-1666.
44. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, Cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1998; 98: 2796-2799.
45. Adler SP, Hur JK, Wang JB, Vetrovec GW. Prior infection with Cytomegalovirus is not a major risk factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis. *J Infect Dis* 1998; 177: 209-212.
46. Altman R, Rouvier J, Scazziotto A, Absi RS, González C. Lack of association between prior infection with *Chlamydia pneumoniae* and acute or chronic artery disease. *Clin Cardiol* 1999; 22: 85-90.
47. Danesh J, Wong Y, Ward M, Muir J. Chronic infection with *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* or Cytomegalovirus: population based study of coronary heart disease. *Heart* 1999; 81: 245-247.
48. Regnstrom J, Jovinge S, Bavenholm P, Ericsson CG, De Faire U, Hamsten A et al. *Helicobacter pylori* seropositivity is not associated with inflammatory parameters, lipid concentrations and degree of coronary artery disease. *J Intern Med* 1998; 243: 109-113.
49. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, Allen A, Trehan S, Nielson C et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection: the azithromycin in coronary artery disease: elimination of myocardial infection with Chlamydia (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999; 99: 1549-1547.
50. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. *Chlamydia pneumoniae* IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Br Med J* 2000; 321: 208-212.
51. Dahlen GH, Boman J, Birgander LS, Lindblom B. Lp(a) lipoprotein, IgG, IgA and IgM antibodies to *Chlamydia pneumoniae* and HLA class II genotype in early coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1995; 114: 165-174.