

recurrence. We also found that in younger men, hypertension and coronary atherosclerotic heart were important risk factors. Similar findings suggest that hypertension and coronary atherosclerotic disease prevention and treatment is important in the prevention of stroke recurrence. We also found that in younger men, diabetes mellitus was not a risk factor. This finding is similar to that of a study from Finland, in which DM was reported to be a contributing factor for recurrent stroke mainly in older patients.

Our study had several limitations. First, we chose eight stroke recurrence risk factors that influence each other and that might have had some influence on the results. Second, our results were based on a previous history of ischemic stroke or transient ischemic attack, hypertension, diabetes mellitus, coronary atherosclerotic heart disease, and previous myocardial infarction in stroke patients. Finally, we could not obtain detailed information on the long-term outcomes of the patients.

The independent predictive risk factors of recurrent stroke differ between young and older stroke patients. Our study reconfirmed that a history of IS or TIA was a strong independent prognostic factor for stroke recurrence, suggesting the importance of prevention and treatment of these conditions. In addition, DM may not play an important role in the risk of stroke recurrence in younger patients.

clerótica son factores importantes de riesgo. Hallazgos similares sugieren que la prevención y el tratamiento de la hipertensión arterial y de la enfermedad coronaria aterosclerótica son importantes para prevenir la recurrencia del ACV. También encontramos que en los hombres más jóvenes, la diabetes mellitus no es un factor de riesgo, un resultado semejante al de un estudio de Finlandia en el cual la diabetes fue un factor de contribución en la recurrencia del ACV, principalmente en los enfermos de edad avanzada.

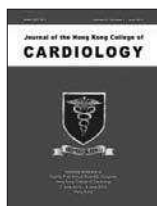
Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se seleccionaron ocho factores de riesgo de recurrencia que influyen entre sí y que pueden afectar los resultados. En segundo lugar, nuestros resultados se basaron en el antecedente de ACV isquémico, ataque isquémico transitorio, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria aterosclerótica e infarto agudo de miocardio previo en los pacientes con ACV. Por último, no se pudo obtener información detallada sobre la evolución de los enfermos a largo plazo.

Los factores predictivos independientes de recurrencia del ACV difirieron entre los pacientes más jóvenes y los enfermos de edad avanzada. Los resultados confirman que el antecedente de ACV isquémico o de ataque isquémico transitorio es un factor independiente, fuertemente asociado con la recurrencia del ACV, sugiriendo la importancia de la prevención y el tratamiento de estas entidades. Asimismo, la diabetes no parece tener un papel importante en el riesgo de recurrencia del ACV en los pacientes de menos edad.

Brucella and coronary artery disease Brucella y enfermedad coronaria

Ali Choukair

American University of Beirut Medical Center, Beirut, Líbano



Choukair describe para SIIC su artículo editado en *Journal of the Hong Kong College of Cardiology* 23(2):68-74, Oct 2015

La colección en papel de *Journal of the Hong Kong College of Cardiology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006.

Indizada en **SIIC Data Bases**.

 www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselecthtm.php

Beirut, Líbano (especial para SIIC)

In the last two decades many research articles published have suggested a possible relation between development of coronary artery disease (CAD) and some infectious diseases, mainly infections that can cause long term inflammatory state. This hypothesis was later referred to as "the pathogen burden". We wanted to test the validity of the hypothesis in our local population and for this we chose *Brucella* as our target pathogen since it is a common infectious organism in our area (402 cases of brucellosis reported in 2016 as per the Ministry of Public Health in Lebanon) and it is also known to cause long term sub-clinical infectious state noted by elevated CRP level in some

Numerosos artículos publicados en las últimas dos décadas sugirieron una posible relación entre la enfermedad coronaria (EC) y algunas enfermedades infecciosas, especialmente aquellas que pueden inducir un estado de inflamación crónica. Esta hipótesis se refiere como "carga patogénica".

El objetivo de nuestro estudio fue analizar la validez de esa hipótesis en una población local, para lo cual se seleccionó como blanco patogénico la infección por *Brucella*, ya que este germen es común en nuestra región (en 2016, el ministerio de Salud Pública del Líbano comunicó 402 casos de brucelosis) y porque se sabe que puede ocasionar un estado prolongado de infección subclínica en algunos enfermos, a juzgar por los niveles elevados de proteína C-reactiva (PCR). Existen indicios de que las especies de *Brucella* pueden infectar y sobrevivir en las células endoteliales de los individuos infectados e inducir una respuesta proinflamatoria, la cual podría participar en la fisiopatología del daño en el sistema vascular.

Fueron estudiados pacientes que serían sometidos a angiografía en la institución. En el transcurso de un período de cuatro años (entre enero de 2006 y febrero de 2009) se reclutaron 424 enfermos. Se revisaron las historias

cases. There is current evidence that *Brucella* species can infect and survive within the endothelial cells of infected individuals and can induce a pro-inflammatory response, which may be responsible for the pathogenesis of the damage in the vascular system.

Our targeted population were patients admitted for coronary angiogram in our medical center. A total of 424 patients were recruited over a period of 4 years (between January 2006 until February 2009). Medical records of enrolled patients were reviewed for demographics, the presence of known risk factors for CAD including family history, diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia, obesity, smoking, and dietary habits. Also blood tests (for *Brucella* titers and CRP level) from the patients were obtained and were compared against the result of their coronary angiograms. All those who experienced myocardial infarction within the previous 6 months, valvular heart disease, or non-atherosclerotic cardiomyopathy were excluded from the study.

Subjects were classified into two groups; those with greater than 75% stenosis in at least one coronary artery and those with normal or less than 75% stenosis. Male to female ratio was almost 3:1, almost 75% of our subjects had significant CAD, 75% had elevated CRP (CRP > 3), more than 50% were smokers, *Brucella* titer was positive in almost 12% of them.

Our study showed that there was a strong association between elevated CRP levels (CRP > 3) and risk for having significant CAD (p-value = 0.01), as well there was a significant association between positive *Brucella* titers and high CRP levels (p-value = 0.016), but it failed to show any association between *Brucella* titers and the development of significant CAD.

In our study there were no differences between patients who had significant CAD and those who did not in regard to *Brucella* titer (p-value = 0.514). Factors that were associated with significant CAD were male gender (p = 0.004), smoking (p = 0.001), hypercholesterolemia (p = 0.008), diabetes mellitus (p = 0.010), statin therapy (p = 0.001) and CRP > 3 (p = 0.010).

Males were twice as likely to develop occlusive CAD as compared to females. Meanwhile patients with diabetes had a two-fold increased risk and patient with dyslipidemia had 2.4 fold increased risk.

Despite some reports which suggested that *Brucella* species can infect and survive within endothelial cells, and can induce a pro-inflammatory response that might be involved in the vascular manifestations of brucellosis, and despite the findings in our study that showed patients with elevated CRP (CRP > 3) were more likely to have positive anti-*Brucella* titers than those with low CRP (14.9% vs. 5.8%), it was difficult to prove the presence of any significant association for *Brucella* as a contributory factor to occlusive CAD.

Some published data have suggested that the aggregate effect of co-infection with multiple organisms rather than one organism may be responsible for the atherosclerotic role. This has been alluded to as the "infectious burden" or "pathogen burden".

In one study, over 75% of CAD patients had been exposed to at least three of five pathogens tested, suggesting

clínicas para obtener información acerca de los factores demográficos, la presencia de factores conocidos de riesgo de EC, entre ellos los antecedentes familiares, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad y tabaquismo, y los hábitos dietarios. También se tuvieron en cuenta los resultados en las muestras de sangre (anticuerpos contra *Brucella* y niveles de PCR), los cuales se compararon con los hallazgos en la angiografía coronaria. Se excluyeron los pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio en los seis meses previos y los sujetos con enfermedad valvular o miocardiopatía no aterosclerótica.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos: aquellos con estenosis mayor del 75% en al menos una arteria coronaria y los enfermos con coronarias normales o estenosis menor del 75%. El cociente entre hombres y mujeres fue de casi 3:1; casi el 75% de los pacientes tenían EC significativa, el 75% tenía niveles altos de PCR (PCR > 3), más del 50% fumaba y en casi el 12% se encontraron anticuerpos contra *Brucella*.

El estudio demostró una fuerte asociación entre la PCR elevada (PCR > 3) y el riesgo de EC significativa (valor de p = 0.01); también se encontró una asociación sustancial entre el título de anticuerpos contra *Brucella* y los niveles altos de PCR (p = 0.016). Sin embargo, no se observó ninguna asociación entre la serología contra *Brucella* y la presencia de EC significativa.

En la investigación no se registraron diferencias entre los pacientes con EC significativa y aquellos sin EC, en términos del título de anticuerpos contra *Brucella* (p = 0.514). El sexo masculino (p = 0.004), el tabaquismo (p = 0.001), la hipercolesterolemia (p = 0.008), la diabetes mellitus (p = 0.010), la terapia con estatinas (p = 0.001) y los niveles de PCR > 3 (p = 0.010) fueron los factores asociados con EC significativa.

Los hombres tuvieron el doble de riesgo de presentar EC oclusiva, en comparación con las mujeres; asimismo, los pacientes con diabetes tuvieron un riesgo dos veces más alto, en tanto que la dislipidemia incrementó el riesgo en 2.4 veces.

A pesar de que algunos trabajos sugirieron que las especies de *Brucella* pueden infectar y sobrevivir en las células endoteliales y que pueden inducir una respuesta proinflamatoria que podría participar en las manifestaciones vasculares de la brucelosis, y aunque los pacientes del presente estudio que presentaron niveles elevados de PCR (PCR > 3) tuvieron más probabilidades de tener anticuerpos contra *Brucella*, en comparación con los sujetos con concentración baja de PCR (14.9%, en comparación con 5.8%), no se pudo comprobar ninguna asociación significativa para la infección por *Brucella* como factor de contribución en la EC oclusiva.

Algunos trabajos publicados sugirieron que la infección simultánea por múltiples organismos, y no por un único germen, podría tener un papel fisiopatogénico en la aterosclerosis, un fenómeno conocido como "carga infecciosa" o "carga patogénica".

En un estudio, más del 75% de los pacientes con EC estuvieron expuestos a por lo menos tres de los cinco patógenos evaluados, un hallazgo que sugiere una posible conexión entre la mayor carga patogénica y el riesgo de EC, de manera independiente de los factores tradicionales de riesgo.

a possible link between increased pathogen burden and the risk of CAD irrespective of traditional risk factors.

Thus, the contribution of infectious organisms to atherosclerosis pathogenesis is likely to involve simultaneous direct and indirect mechanisms involving multiple organisms. Regarding limitations in this study, the authors recognize the selection bias inherent in enrolling subjects from a patient population that is undergoing an invasive cardiovascular procedure and that the results obtained may not be necessarily applicable to the population as a whole.

Another important limitation is attempting to categorize the study population into those with and without significant occlusive disease (more than 75% stenosis) irrespective of the presence of lumen-limiting CAD or not.

Authors concluded that the current study failed to show an association between positive *Brucella* serology and the development of significant occlusive CAD, despite the presence of a significant correlation between *Brucella* antibody positivity and elevated CRP.

Further studies would be needed to explore any relationship between *Brucella* infection and CAD including acute versus chronic infection, co-infection with other pathogens, and the interaction with other known risk factors.

Por lo tanto, la contribución de los microorganismos infecciosos en la fisiopatogenia de la aterosclerosis podría obedecer a mecanismos, directos e indirectos, y a la participación de múltiples organismos.

En términos de las limitaciones del estudio, los autores reconocen el sesgo de selección, inherente al reclutamiento de sujetos de una población de pacientes sometidos a un procedimiento cardiovascular invasivo, motivo por el cual, los resultados obtenidos podrían no ser necesariamente aplicables a la totalidad de la población.

Otra limitación importante tuvo que ver con el intento de clasificar la cohorte del estudio en pacientes con EC oclusiva significativa (estenosis mayor del 75%) y sin EC oclusiva, independientemente de la presencia o no de EC con estrechez de la luz.

Los autores concluyen que en el presente trabajo no se pudo comprobar una asociación entre la serología positiva para *Brucella* y la presencia de EC oclusiva significativa, a pesar de la existencia de una correlación importante entre la positividad de anticuerpos contra *Brucella* y los niveles elevados de PCR. Se requieren más estudios para analizar la relación entre la infección por *Brucella* y la EC, con la consideración del estado de infección aguda y crónica, la infección concomitante por otros patógenos y la interacción con otros factores conocidos de riesgo.