TÍTULOS ELEVADOS DE ANTICUERPOS CONTRA *Chlamydia pneumoniae* COMO FACTOR DE RIESGO PARA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

ELEVATED ANTIBODIES AGAINST *Chlamydia pneumoniae* AS A RISK FACTOR FOR CORONARY ARTERY DISEASE

Dr. Michael Hawkins [†], Dra. Boska Mislov[*], Dr. Ameth Hawkins [†], Dra. Ana L. Moreno [†].

[†]Médicos Generales; [*]Médico Interno de Primera Categoría.

Asesores: Lic. Basilio Gómez (q.e.p.d.), Dr. Juan M. Pascale[‡]

[‡]Profesor de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Panamá.

RESUMEN

La *Chlamydia pneumoniae* es una bacteria gram negativa intracelular obligada. Produce infección crónica con efecto sobre las células endoteliales, músculo liso, macrófagos y linfocitos creando un círculo vicioso en el cual la lesión endotelial parece ser la base fisiopatológica en el desarrollo de aterosclerosis y cardiopatía isquémica.

Realizamos un estudio de casos y controles no pareado, con el objetivo de determinar primero la posible asociación entre títulos elevados (IgA ≥32) y el desarrollo de cardiopatía isquémica y segundo si existe diferencia de títulos entre infarto agudo al miocardio y angina inestable. Además deseábamos determinar si el sexo, el tabaquismo y la edad son factores de confusión. Utilizamos el universo de 140 pacientes, 70 casos y 70 controles. Los casos fueron pacientes con infarto agudo al miocardio y angina inestable; los controles fueron escogidos al azar de las salas de cirugía y medicina interna.

Los pacientes con títulos elevados presentaron 2.02 veces mayor riesgo de padecer cardiopatía isquémica con IC(95% 1.3-3.6). El tabaquismo, edad y el sexo no fueron factores de confusión.

Palabras claves: *Chlamydia pneumoniae*, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, anticuerpos IgA.

ABSTRACT

Chlamydia pneumoniae is a gram negative, intracellular obligated bacteria. Produces chronic infection with effect on endothelial cells, smooth muscle, macrophages and lymphocytes creating a circle of reinfection in where the endothelial lesion appear to be the physiopathologic basis of atherosclerosis and coronary artery disease.

The purpose of our study was to determine the possible association between elevated IgA titers (≥32) and the development of coronary artery disease. To determine if the variables sex, age and smoking were confounding factors.

We made a retrospective not matched case control study with 140 patients, 70 cases and 70 controls. The cases were patients with coronary artery disease and the controls were chosen randomly from surgery and internal medicine floors.

The patients with elevated titers have 2.02 times more risk for developing coronary artery disease with 95% CI 1.3-3.36. Smoking, age and sex were not confounding factors.

Key words: *Chlamydia pneumoniae*, atherosclerosis, coronary artery disease, IgA antibodies.

INTRODUCCIÓN

Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae) es una bacteria gram negativa intracelular obligada con ciclo de vida único, responsable de un 10% de las neumonías adquiridas en la comunidad y 5% de bronquitis, faringitis y sinusitis. Entra al cuerpo humano a través del sistema respiratorio en forma de cuerpo elemental a cuerpo reticular (infeccioso) y se transforma en cuerpo persistente que queda viable por largos períodos de tiempo.[1]

Todas las especies de Chlamydia son capaces de producir infecciones crónicas a pesar de la antibiótico terapia específica. La infección crónica se caracteriza por ausencia de anticuerpos IgM y tener concentraciones elevadas de anticuerpos IgG e IgA.[2]

Se ha demostrado que títulos elevados de IgA contra *C. pneumoniae* son menos prevalentes en poblaciones sanas. El mejor método disponible para comprobar infección crónica por *C. pneumoniae* es la medición de IgA-LPS por el método de ELISA o EIA, utilizando como punto de corte para títulos elevados IgA ≥ 32.[3]

La aterosclerosis es la causa más frecuente de estenosis de las arterias coronarias produciéndose así la cardiopatía isquémica.[4]

La infección crónica por *C. pneumoniae* puede afectar de manera directa a las células endoteliales aumentando la adhesión leucocitaria, la producción de citoquinas y sustancias procoagulantes y disminuyendo la fibrinolisis.

Además lesiona las células de músculo liso aumentando su proliferación, la esterificación de colesterol y producción de citoquinas y disminuye su apoptosis. En los macrófagos aumenta la producción de citoquinas y la salida de radicales de oxígeno, además aumenta la proliferación de células T que atacan al endotelio.[5] Esto crea un círculo vicioso que activa cada vez más leucocitos que producen más lesión endotelial, pudiendo ser este uno de los mecanismos causantes de aterosclerosis.[1]

En la actualidad distintos estudios epidemiológicos han demostrado relaciones estadísticamente significativas entre títulos elevados de anticuerpos IgA contra *C. pneumoniae* como factor de riesgo para cardiopatía isquémica.[6-8]

El objetivo de este estudio es determinar si títulos elevados de anticuerpo IgA contra *C. pneumoniae* es factor de riesgo para cardiopatía isquémica independiente del sexo, la edad y el tabaquismo y si existe diferencia de títulos entre infarto agudo al miocardio (IAM) y angina inestable (AI).

MATERIALES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de casos y controles no-pareado entre marzo de 2000 y septiembre de 2001. Universo: 140 pacientes, muestra: 140 pacientes divididos 70 casos y 70 controles. Los casos fueron escogidos de la sala de unidad coronaria del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid (CHMDrAAM) con diagnóstico de IAM o AI realizado por médicos cardiólogos, que no hubieran padecido de bronquitis crónica, ni hallan padecido de neumonía en los últimos seis meses al momento del estudio y que aceptaran participar en nuestro estudio previa explicación del mismo. Los controles se escogieron al azar de las salas de medicina interna y cirugía, sin diagnóstico de IAM o AI comprobado por clínica y ECG revisado por médico cardiólogo, que no padecieran de bronquitis crónica ni hallan padecido de neumonía en los últimos 6 meses al momento del estudio y que aceptaran participar en el estudio.

Definición de variables: edad: edad cumplida al momento de realizar la encuesta, sexo: masculino o femenino y tabaquismo: aquel paciente que respondiera a la pregunta fuma actualmente o tiene menos de un año de haber dejado de fumar.

Para la recolección de los datos se realizó una encuesta confrontacional, la cual debió ser contestada en su totalidad, luego se procedió a tomar 5-10 mL de muestra venosa, centrifugada a 2000 r.p.m. por 5 min, para extraer como mínimo 1 microlitro de suero guardado a temperatura de –25 °C. Esta muestra posteriormente se descongeló y se procedió a medir los títulos de IgA por el método ELISA, utilizando el kit elaborado por LabSystems para IgA LPS contra *C. pneumoniae*, en el cual se consideró títulos elevados de IgA mayor o igual a 32.

Para el análisis estadístico de significación estadística se utilizó Chi-cuadrado con corrección de Yates, la fuerza de asociación fue calculada con la desigualdad relativa (DR) y sus intervalos de confianza con un 95% de certeza. Para eliminar posibles factores de confusión por el método de Mantel y Hanzel, la desigualdad relativa e intervalos de confianza de Mantel y Hanzel.

RESULTADOS

Nuestra muestra estuvo constituida por 140 pacientes, 70 casos y 70 controles. Entre los casos el 66% (46 pacientes) tuvo IAM y 34% (24 pacientes) angina inestable. La edad promedio de los casos fue 64.37 ± 9.41años y la de los controles de 60.88 ± 16 años (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de casos y controles según sexo.

	Casos	%	Controles	%
Masc.	43	61	23	33
Fem.	27	39	47	67
Total	70	100	70	100

Fuente: Encuesta realizada por los autores del estudio. CHMDrAAM marzo 2000-septiembre 2001.

Al estudiar la asociación entre títulos elevados contra Chlamydia pneumoniae y cardiopatía isquémica y estratificación por factores de confusión arrojó los siguientes resultados (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de resultados.

	DR	IC 95%	
Títulos ≥32 y cardiopatía isquémica	2.02	1.3-3.6	p = 0.04
Títulos ≥32 y IAM vs. AI	$X^2 = 0.09$		
Títulos ≥32 y fumadores vs. no	$X^2 = 0.17$		
Títulos ≥32 y masculino vs. femenino	$X^2 = 1.21$		
Títulos ≥32 ajustado por tabaquismo (DRmh)	2.00	1.15-3.49	
Títulos ≥32 ajustado por sexo (DRmh)	1.9	1.06-3.4	
Títulos ≥32 ajustado por edad (DRmh)	1.97	1.1-3.6	

Fuente: Encuesta realizada por los autores del estudio. CHMDrAAM marzo 2000-septiembre 2001.

Tabla 3. Resumen de resultados

		DR		DR		DR
Grupos de edad	≤49 años	1.12	50-69 años	1.84	≥70 años	2.67
Sexo	Masculino	2.26	Femenino	1.65		
Tabaquismo	Sí	3.33	No	1.85		

Fuente: Encuesta realizada por los autores del estudio. CHMDrAAM marzo 2000-septiembre 2001.

En la estratificación por edad observamos que la DR iba en aumento conforme aumentaba el grupo de edad, al igual que la DR según sexo fue mayor para el sexo masculino y mayor en el grupo de fumadores sin embargo, ninguno de los tres fue factor de confusión en el grupo estudiado (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Las personas que presentaban títulos elevados de anticuerpos IgA contra *C. pneumoniae* tuvieron dos veces mayor probabilidad de desarrollar cardiopatía isquémica en comparación con los controles, tal como lo han demostrado diferentes estudios, por mencionar algunos como el Helsinki Hear Study, un ensayo clínico de 5 años randomizado, doble ciego, que estudió la eficacia del gemfibrozilo en la disminución de riesgo de cardiopatía isquémica, los autores tomaron 103 pacientes que sufrieron de infarto agudo al miocardio a lo largo de su estudio y determinaron anticuerpos IgA contra *C. pneumoniae* por la técnica de microinmunofluorescencia arrojando un OR de 2.7 con IC(95% 1.1-6.5).[6]

En una población japonesa, Kosaka y otros en el año 2000, en un estudio de casos y controles utilizando ELISA para medir anticuerpos IgA contra *C. pneumoniae* después de ajustar por edad, sexo y tabaquismo encontraron que los pacientes con títulos elevados de anticuerpos IgA contra *C. pneumoniae* tenían 3.89 veces mayor riesgo que los controles con IC (95% 1.16-13.10).[7]

En Italia, Mazzoli y otros, en el año 1998 en un estudio de casos y controles pareado por factores de riesgo para cardiopatía isquémica utilizando la técnica de ELISA obtuvieron mayores títulos de IgA contra *C. pneumoniae* en pacientes con infarto del miocardio que en pacientes sanos con una p=0.00004.[8]

Como podemos observar distintos grupos de investigadores, en diferentes regiones del mundo y en diferentes años han percibido la posibilidad de que *C. pneumoniae* sea un factor de riesgo para cardiopatía isquémica. Además en diciembre del año 1997 la Asociación Americana de Corazón en un artículo publicado admitió la posibilidad que *C. pneumoniae* y otras bacterias pueden estar influyendo en la patogenia de la cardiopatía isquémica, pero hacen énfasis en que este factor debe ser estudiado a profundidad para tratar de dilucidar los mecanismos fisiopatológicos del mismo.[3]

En el Helsinki Heart Study, se exploró la posibilidad que el tabaquismo fuese un factor de confusión, concluyendo que no fue un factor de confusión con un OR ajustado de 2.6 con IC (95% 1.3-5.2) lo que concuerda con nuestro estudio. Sin embargo, Hahn concluye en su estudio que el fumar podría ser un factor de confusión ya que él encontró una prevalencia más alta de títulos elevados de anticuerpos contra *C. pneumoniae* en fumadores que en no fumadores.[10] Ese estudio demuestra una diferencia estadísticamente significativa entre los títulos de ambos grupos con una p menor a 0.05, tal diferencia no fue encontrada en nuestro estudio.

En la literatura se describe que hay una mayor prevalencia de títulos elevados de anticuerpos contra *C. pneumoniae* en hombres[11,12], por lo que decidimos explorar el sexo como posible factor de confusión, el cual no resultó ser un factor de confusión lo que concuerda con el estudio realizado por Miyashita quien estratificó por sexo obteniendo un OR similar al no ajustado (OR=2.7 IC 95% 1.7-4.3).[13]

Se ha comprobado que a medida que aumenta la edad hay mayores títulos de anticuerpos contra *C. pneumoniae*.[12,14] Grayston describe que a los 20 años hay un 50% de prevalencia de títulos de anticuerpos y continúa aumentando hasta llegar a un 80% en hombres y 70% en mujeres de edad avanzada.[15] Al igual que en nuestro estudio Saikku[6], Miyashita[13] y Kosaka[7] no encontraron que la edad fuese un factor de confusión.

CONCLUSIONES

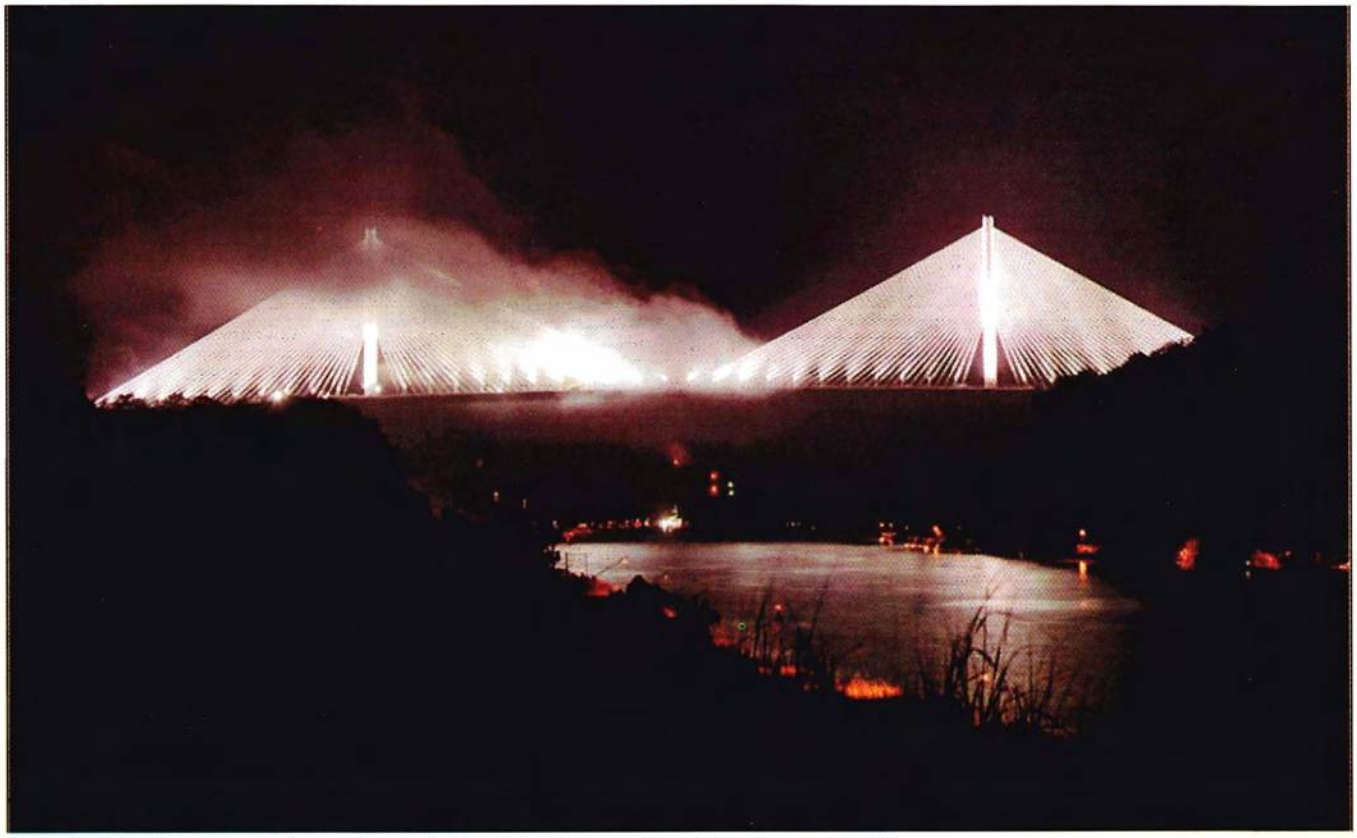
1. Los títulos elevados de anticuerpos IgA contra *C. pneumoniae* resultó ser un factor de riesgo

independiente a las variables tabaquismo, sexo y edad en nuestros pacientes para el desarrollo de cardiopatía isquémica.

2. No hay diferencias de títulos en los pacientes con IAM y AI.
3. No hay diferencias de títulos entre fumadores y no fumadores, y entre sexos.

REFERENCIAS

1. Muhlestein JB. Chronic infection and coronary artery disease. Science and Medicine 1998; 5(6): 16-25.
2. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, et al. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia* with Coronary Heart Disease and Acute Myocardial Infarction. Lancet 1988; 2: 983-6.
3. Schumacher A, Lerkerod AB, Seljeflot I, Sommervoll L, Holme I, Otterstad JE, et al. *Chlamydia pneumoniae* Serology: Importance of Methodology in Patients with Coronary Heart Disease and Healthy individuals. J Clin Microbiology 2001; 39(5): 1859-64.
4. Selvuyn AP, Braunual E. Cardiopatía Isquémica en: Fauci et al. Harrison Principios de Medicina Interna. Madrid: McGraw-Hill, Vol I: 1558-68.
5. Leinonen M, Saikku P. Interaction of *Chlamydia pneumoniae* infection with others risk factors of atherosclerosis. Am Heart J 1999; 138: 504-6.
6. Saikku P. Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmäki E, Ekman MR, Manninen V, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for Coronary Heart Disease in the Helsinky Heart Study. Ann Intern Med 1992;116(4): 173-8.
7. Kosaka C, Hara K, Komiyama Y, Takahashi H. Posible role of Chronic infection with *Chlamydia pneumoniae* in Japanese patients with Acute Myocardial Infarction. Jpn Circ J 2000; 64(11): 819-24.
8. Mazzoli S, Tofani N, Fantini A, Semplici F, Bandini F, Salvi A, Vergassola R. *Chlamydia* antibody response in patients with acute myocardial infarction and their follow-up. Am Heart J 1998; 135: 15-20.
9. Hill M. *Chlamydia pneumoniae* infection causes heart disease. American Heart Association press release. Dec. 31, 1997.
10. Hahn DL, Globjatnikov R. Smoking is a potential counfounder of the Chlamydia pneumoniae coronary artery disease association. Atherosclerosis and Thrombosis 1992; 12: 945-7.
11. Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, Mordhorst CH, Saikku P, Thom DH, et al. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. J Infect Dis 1990; 161: 618-25.
12. Gnarpe J, Gnarpe H Gause-Nillson I, Lundorg P, Steen B. Seroprevalence of antibodies to *Chlamydia pneumoniae* in elderly people: a two-decade longitudinal and cohort difference study. Scand J Infect Dis 2000; 32(2): 177-9.
13. Miyashita N, Toyota E, Sawayama T, Matsumoto A, Mikami Y, Kawai N, et al. Association of Chronic Infection of *Chlamydia pneumoniae* and coronary heart disease in the Japanese. Intern Med 1998;37(11): 913-6.
14. Tuuminene T, Varjo S, Ingman H, Webet T, Oski J, Viljanen M. The prevalence of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* IgG and IgA antibodies in healthy Finish population as analyzed by quantitative enzyme immunoassays (EIA). Clin Diagn Lab Immunol 2000;7(5): 734-8.
15. Grayston JT. Does *Chlamydia pneumoniae* causes atherosclerosis. Arch Surg 1994; 134: 930-4.



Puente Centenario. Foto cortesía del Intituto Panameño de Turismo (IPAT).