

## Marcadores Inflamatorios y Anticuerpos Anti-*Chlamydia* en Pacientes con Síndrome Metabólico

Rosecler Riethmuller Franco<sup>1</sup>, Luiz Carlos Bodanese<sup>1</sup>, Giuseppe Repetto<sup>1</sup>, Jacqueline da Costa Escobar Piccoli<sup>2</sup>, Mario Wiehe<sup>1</sup>, Cassiane Bonato<sup>1</sup>, Marta Maria Medeiros Frescura Duarte<sup>3</sup>, Thiago Duarte<sup>2</sup>

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul<sup>1</sup>, Porto Alegre, RS; Universidade Federal Santa Maria<sup>2</sup>, Universidade Luterana do Brasil<sup>3</sup>, Santa Maria, RS – Brasil

### Resumen

**Fundamento:** El síndrome metabólico está asociado al aumento de riesgo de eventos cardiovasculares. Marcadores inflamatorios y anticuerpos anti-*Chlamydia* han sido relacionados al desarrollo y a la progresión de la aterosclerosis y de los eventos cardiovasculares.

**Objetivo:** Evaluar los marcadores inflamatorios interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) y los anticuerpos anti-*Chlamydia pneumoniae* en pacientes con síndrome metabólico (SM), con y sin eventos cardiovasculares.

**Métodos:** Estudio transversal constituido por 147 individuos. De estos, 100 (68%) con SM y sin eventos cardiovasculares; y 47 (32%) con SM y con eventos cardiovasculares. De los individuos que habían sufrido eventos cardiovasculares, 13 (6,11%) presentan infarto agudo de miocardio (IAM), y diez (4,7%), accidente cerebro vascular (ACV). El diagnóstico del SM fue determinado por los criterios del NCEP-ATPIII.

**Resultados:** La media de edad de los sujetos con eventos cardiovasculares fue de  $61,26 \pm 8,5$  y de  $59,32 \pm 9,9$  en los individuos sin esos eventos ( $p=0,279$ ), habiendo predominio del sexo femenino. El grupo con SM y sin evento presentó mayor peso, altura, IMC y circunferencia abdominal. Para los individuos con eventos cardiovasculares ( $p=0,001$ ), los marcadores inflamatorios IL-6 y TNF- $\alpha$  y la enfermedad vascular periférica fueron significativamente mayores. Se obtuvieron niveles elevados de anticuerpos IgG para *Chlamydia pneumoniae* en el grupo SM, sin eventos y de IgA en el grupo con eventos cuando fueron comparados los dos grupos. Con relación al IAM y al ACV, los anticuerpos anti-*Chlamydia pneumoniae* no demostraron significación estadística, comparados al grupo sin eventos cardiovasculares. Asociación fue observada con el uso de estatinas, hipoglicemiantes orales, inyectables y antiinflamatorios no esteroides en el grupo con esos eventos.

**Conclusión:** Marcadores inflamatorios se encuentran significativamente elevados en pacientes con SM, con IAM y ACV. Anticuerpos anti-*Chlamydia* no mostraron diferencia significativa en pacientes con SM, con y sin eventos. (Arq Bras Cardiol 2011; 96(2) : 134-139)

**Palabras-chave:** Marcadores biológicos, anticuerpos, *chlamydia*, infecciones por *chlamydia*, síndrome metabólico.

### Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte entre adultos en todo el mundo, principalmente en países en desarrollo<sup>1</sup>. El síndrome metabólico (SM) – caracterizado por obesidad central, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensión – es considerado una epidemia mundial, en ascenso en las diversas poblaciones y que resulta en eventos cardiovasculares y en diabetes tipo 2<sup>2</sup>.

La prevalencia del SM aumenta con la edad, principalmente encima de los 60 años, independientemente del sexo. En los Estados Unidos, ese índice es similar entre hombres y mujeres blancos en la proporción de 25% después de los 20 años de edad y puede llegar a 43% en los individuos con más de

60 años<sup>3</sup>. En el Brasil, esos índices alcanzan cerca de 30% y pueden aumentar a 48% encima de los 55 años<sup>4</sup>.

La presencia del SM está significativamente asociada al crecimiento de la mortalidad cardiovascular, independientemente de alteraciones en la tolerancia a la glucosa. Mientras tanto, la resistencia a la insulina (RI) está relacionada a la disfunción endotelial, constituyendo un eslabón entre el SM y la inflamación<sup>5</sup>. Delante de ese proceso, ocurre un aumento en la circulación de marcadores inflamatorios, lo que es un estado de inflamación crónica subclínica acompañada por aumentados niveles de la proteína C reactiva<sup>5</sup>.

La disfunción endotelial es el evento inicial de innumerables enfermedades de naturaleza inflamatoria o inmune, y la aterosclerosis es resultante de la acumulación de lípidos, células inflamatorias y elementos fibrosos, que son responsables por la formación de placas o estrías grasas que pueden ocasionar la propia ruptura<sup>6</sup>.

**Correspondencia:** Rosecler Riethmuller Franco •

Rua Sete de Setembro, 243 Apto. 301 - Centro - 98700-000 - Ijuí, RS - Brasil

E-mail: rosecler.franco@unijui.edu.br

Artículo recibido en 23/02/10; revisado recibido en 16/04/10; aceptado en 16/06/10.

Agentes infecciosos, como la *Chlamydia pneumoniae*, han sido vistos como contribuyentes para la patogénesis en la formación de la placa aterosclerótica<sup>7,8</sup>. Estudios revelan que ese patógeno microbiano se disemina sistemáticamente a partir de los pulmones por medio de la sangre periférica de células mononucleares. La *Chlamydia pneumoniae* se ubica en las arterias – en donde infectaría células endoteliales, células de la musculatura lisa, monocitos y macrófagos – y puede promover el proceso inflamatorio aterogénico<sup>7</sup>.

Por desconocer el involucramiento completo de ese patógeno con enfermedades cardíacas, investigaciones buscan elucidar si la formación de la lesión se debe a la gravedad del proceso infeccioso o, en el caso de que haya una placa, si ese agente favorecería su desarrollo<sup>9</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar los niveles séricos de biomarcadores inflamatorios, interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), así como de los anticuerpos anti-*Chlamydia pneumoniae* en pacientes con síndrome metabólico con y sin eventos cardiovasculares.

## Métodos

El estudio del tipo transversal incluyó pacientes con síndrome metabólico divididos en dos grupos, con y sin eventos cardiovasculares. La población del estudio fue constituida por individuos pertenecientes al banco de datos y atendida regularmente en el ambulatorio cardiometabólico del servicio de cardiología del Hospital São Lucas de la Pontificia Universidade Católica de Rio Grande do Sul (PUC-RS). Esos participantes fueron seleccionados de acuerdo con los criterios del NCEP/ATP III para SM, independientemente de sexo o raza, y mediante consentimiento informado por el propio paciente o por pariente próximo. Sujetos que aceptaron participar de la investigación respondieron una entrevista estructurada por evaluación sociodemográfica, clínica y de historia familiar. Fueron excluidos del estudio sujetos con las siguientes características: edad inferior a 18 años, gestantes, obesos mórbidos (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) y todos aquellos que estaban en tratamiento para enfermedades de la tiroides, inflamatorias crónicas, reumáticas, hepáticas y neoplásicas. También fueron excluidos los pacientes que no aceptaron firmar el Término de Consentimiento Libre y Aclarado (TCLA).

Muestras de sangre de los pacientes que concordaron en participar del estudio fueron colectadas después de ayuno de 12 horas. Esas muestras fueron inmediatamente centrifugadas para la obtención de suero y de plasma – guardados en freezer a -80°C para la posterior realización de los dosajes de laboratorio. Los análisis bioquímicos para evaluación del perfil lipídico, anticuerpos anti-*chlamydia pneumoniae* IgG y IgA y proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) fueron realizados en el Laboratorio de Inmunología del Hospital San Lucas de la PUC-RS. Los análisis de laboratorio de los marcadores inflamatorios IL-6 y TNF- $\alpha$  fueron realizados por el Laboratorio de Análisis Clínicos Labimed de Santa Maria/RS. La concentración de IL-6 y TNF- $\alpha$  fue determinada por ensayo inmunoenzimático (ELISA) por medio de kits reactivos inmunológicos específicos para humanos, marca eBioscience – Human

IL-6 (Interleukin-6) ELISA – www.ebioscience.com.br. La sensibilidad y la curva estándar establecida para la IL-6 fueron, respectivamente, 2 pg/ml y 2-200 pg/ml, mientras que para el TNF- $\alpha$  la sensibilidad fue de 4 pg/ml y la curva estándar de 4-500 pg/ml. La determinación cuantitativa de la PCR-us fue ejecutada por medio de la utilización del reactivo hsCRP VITROS Chemistry Products con sensibilidad analítica de 0,02. La detección de anticuerpos humanos de *Chlamydia pneumoniae* IgG/IgA fue realizada por medio de ensayo inmunoenzimático (ELISA), cuyos resultados fueron obtenidos por la absorbencia de las muestras, evaluadas por espectrofotometría con largo de onda de 405 nm. Para la evaluación de los resultados, fueron utilizadas la curva estándar y la tabla de valores, con las cuales la actividad del anticuerpo presente podría ser atribuida a cada valor OD existente en la preparación del test. En la tabla de evaluación, estaba indicado el valor teórico del suero estándar, así como su gama de validez. Además de eso, el valor medio OD del suero estándar debería encontrarse dentro de la gama de validez indicada en el certificado de control de calidad específico para el lote, después de la deducción del valor vacío del sustrato.

El índice de masa corporal (IMC) fue calculado por medio del índice de Quetelet, dividiendo el peso (kg) por la altura elevada al cuadrado (m<sup>2</sup>). Fueron considerados normales los valores entre 18,5 y 24,9 con bajo riesgo de comorbilidades; entre 25 a 29,9, sobrepeso; de 30,0 a 34,9, obesidad de grado I, con moderado riesgo de comorbilidades; de 35,0 a 39,9, obesidad de grado II, con alto riesgo de comorbilidades; y mayor o igual a 40 kg/m<sup>2</sup>, obesidad de grado III con altísimo riesgo de comorbilidades. La circunferencia abdominal (CA) fue medida con el auxilio de cinta métrica (cm), en posición vertical, en la mitad de la distancia entre la cresta ilíaca y el reborde costal inferior, con abdomen relajado.

El análisis de los datos obtenidos fue realizado utilizando el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows, versión 12.0. Fue utilizado el test *t* de Student para comparar las medias de las variables entre los individuos con SM con y sin eventos cardiovasculares. La comparación de los datos asimétricos de muestras independientes fue hecha por medio del test de Mann Whitney. La asociación entre las variables categóricas fue calculada por el test del chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) o exacto de Fischer. Para verificar la independencia de las variables, fue utilizado el análisis de regresión logística por el método de *Backward Conditional*. Fueron calculados *odds ratios* (OR) con intervalo de confianza de 95% (IC95%) para estimar el grado de asociación entre categorías de medicamentos utilizados y eventos. Las asociaciones de las variables fueron mostradas en tablas. Todos los tests fueron considerados estadísticamente significativos cuando  $p < 0,05$ .

El proyecto fue encaminado al Comité de Ética en Investigación de la Pontificia Universidade Católica de Rio Grande do Sul – PUC-RS, Protocolo nº 09/04724. Los participantes del estudio firmaron el Término de Consentimiento Libre y Aclarado de acuerdo con la Resolución nº 196/96 del Consejo Nacional de Salud, que establece las normativas envolviendo investigación con seres humanos.

## Resultados

La muestra global del estudio fue de 147 individuos, de los cuales 100 (68%) con SM y sin eventos cardiovasculares, y 47 (32%) con SM y eventos cardiovasculares, en que 13 (6,11%) tuvieron IAM, y diez (4,7%), ACV. Del total de participantes, 108 (72,8%) pertenecían al sexo femenino, y 39 (26,5%) pertenecían al sexo masculino. La edad media de los sujetos con eventos fue de  $61,26 \pm 8,5$  y de  $59,32 \pm 9,92$  para los individuos sin eventos cardíacos, no habiendo diferencia estadística entre los grupos ( $p=0,279$ ).

Variabes como HAS, dislipidemia, intolerancia a la glucosa y tabaquismo presentaron medias más elevadas en el grupo de SM con eventos cuando fueron comparados al grupo de SM sin eventos, sin demostrar significación estadística. Enfermedad vascular periférica fue la única variable que presentó diferencia estadística entre los grupos. Las demás características están expresadas en la Tabla 1.

Después de ajustes, el análisis de regresión logística fue realizado obteniéndose OR para las diferentes clases medicamentosas en conjunto con los grupos de SM con eventos y de SM sin eventos cardíacos. Asociación positiva fue observada con el uso de estatinas, hipoglicemiantes orales, inyectables y antiinflamatorios no esteroides en el grupo con eventos (Tabla 2), demostrando que esos pacientes del grupo de SM con eventos son tratados de forma más efectiva por presentar mayor riesgo.

Posteriormente, marcadores inflamatorios y anticuerpos anti-*Chlamydia pneumoniae* fueron comparados a los grupos de individuos que poseían SM con y sin eventos cardíacos previos. De acuerdo con la Tabla 3, los marcadores IL-6 y TNF-alfa presentaron niveles significativamente mayores en los individuos con eventos cardíacos ( $p=0,001$ ). Para la presencia de anticuerpos IgG para *Chlamydia pneumoniae*, se observaron niveles más elevados de positividad en el grupo control (63%), mientras que la IgA estaba presente en el grupo con eventos cardiovasculares (13%). Niveles séricos para

Tabla 1 - Características generales de los individuos portadores de SM con y sin eventos cardiovasculares

Variables	SM con evento n=47	SM sin evento n=97	P
Edad (años)	$61,3 \pm 8,5$	$59,3 \pm 9,9$	0,279
Sexo, n° %	n=47	n=99	
Femenino	28 (59,6)	79 (79,8)	0,017
Raza, n° %	n=38	n=84	
Color Blanco	32 (84,2)	65 (77,4)	0,533
Peso, kg	$79,3 \pm 14,5$	$83,2 \pm 16,8$	0,206
Altura, m	$1,58 \pm 0,10$	$1,59 \pm 0,08$	0,885
IMC, kg/m <sup>2</sup>	$31,6 \pm 5,5$	$33,1 \pm 6,0$	0,163
Circ. Abd., cm	$104,0 \pm 11,2$	$108,3 \pm 15,1$	0,106
HAS, n° %	n=47	n=97	
	43 (91,5)	84 (86,6)	0,564
Dislipidemia, n° %	35 (74,5)	71 (73,2)	1,00
Intol. Glucosa, n° %	20 (42,6)	31 (32,0)	0,289
Tabaq. Actual, n° %	3 (6,4)	3 (3,1)	0,392
Tabaq. Previo, n° %	n=47	n=96	
	25 (53,2)	32 (33,3)	0,036
EVP, n° %	n=47	n=97	
	10 (21,3)	2 (2,1)	< 0,001

SM - Síndrome metabólico; n - número de la muestra; IMC - Índice de masa corporal; Circ. Abd. - circunferencia abdominal; HAS - hipertensión arterial sistémica; Intol. glucosa - intolerancia a la glucosa; Tabaq. - tabaquismo; EVP - enfermedad vascular periférica.

Tabla 2 - Odds ratios ajustados para el uso de medicamentos en los diferentes grupos

Medicamentos	SM Con evento n=97	SM Sin evento N=47	OR	IC 95%	P
Diurético, n° %	32 (68,1%)	72 (74,2%)	1,67	0,63-4,46	0,440
Betabloqueante, n° %	38 (80,9%)	62 (63,9%)	0,57	0,20-1,52	0,039
IECA, n° %	36 (76,6%)	56 (57,7%)	0,84	0,29-2,41	0,027
BCa, n° %	8 (27,6%)	21 (21,6%)	0,88	0,27-2,82	0,516
BAT-1, n° %	3 (6,4%)	9 (9,3%)	2,25	0,37-13,55	0,556
Insulina, n° %	15 (31,9%)	6 (6,2%)	0,12	0,04-0,38	<0,001
Glibenclámda, n° %	17 (36,2%)	17 (17,5%)	0,31	0,13-0,76	0,014
Metformina, n° %	29 (61,7%)	36 (37,1%)	0,74	0,30-1,87	0,005
AAS, n° %	36 (76,6%)	46 (47,4%)	0,68	0,26-1,93	<0,001
Sinvastatina, n° %	39 (83%)	42 (43,3%)	0,19	0,08-0,48	<0,001

IECA - Inhibidores de la Enzima Convertora de la Angiotensina; BCa - bloqueadores de los canales de calcio; BAT-1 - bloqueadores de los receptores AT-1; AAS - ácido acetil salicílico.

**Tabla 3 - Comparación entre citocinas inflamatorias y anticuerpos anti-*Chlamydia pneumoniae* en individuos con SM con y sin eventos cardíacos previos**

Variables	SM con evento n=46	SM sin evento n=100	P
IL-6, pg/ml	165,0 ± 16,3	106,6 ± 21,3	< 0,001
TNF-α, pg/ml	216,4 ± 25,3	135,6 ± 12,1	< 0,001
PCR-us, Mg/l	0,31 (0,01-2,00)	0,32 (0,03-20,30)	0,339
C. pneumoniae, n° % IgG			<0,001
Positivo	22 (47,8)	63 (63)	
Limitrofe	14 (30,4)	6 (6,0)	
Negativo	10 (21,7)	31 (31)	
C. pneumoniae, n° % - IgA			0,307
Positivo	6 (13,0)	6 (6,0)	
Limitrofe	1 (2,2)	5 (5,0)	
Negativo	39 (84,8)	89 (89,0)	

IL-6 - interleucina 6; TNF-α - factor de necrosis tumoral-alfa; PCR-us - Proteína C reactiva ultrasensible; C. pneumoniae - *Chlamydia pneumoniae*.

PCR-us fueron semejantes entre los grupos y no presentaron diferencias estadísticas.

Delante de la importancia de comparar los grupos que presentaban SM, con y sin eventos cardíacos, fue realizado un análisis entre los marcadores inflamatorios y la positividad para los anticuerpos anti-*Chlamydia pneumoniae* IgG y IgA, y entre dos eventos cardiovasculares, el IAM y el ACV, comparándose con individuos portadores de SM sin eventos cardiovasculares (Tabla 4). Un total de 13 sujetos compone el grupo de los portadores de SM y IAM. La media de edad de esos individuos fue de 56,31 ± 10,4 años, siendo seis (46,2%) del sexo femenino y siete (53,8%) del sexo masculino. Además de eso, la media de edad de los individuos con SM y ACV fue de 64,6 ± 7,6 años, siendo siete (70,0%) del sexo femenino, y tres (30,0) del sexo masculino.

**Tabla 4 - Comparación entre marcadores inflamatorios y anticuerpo IgG y IgA para *Chlamydia pneumoniae* entre pacientes con SM con IAM, ACV y sin eventos cardiovasculares**

Variables	SM Con IAM n=13	SM Sin Evento n=130	P	SM Con ACV n=10	SM Sin evento n=133	P
IL-6, p g/ml	164,08 ± 17,5	121,97 ± 32,4	< 0,001	166,80 ± 16,08	122,71 ± 32,53	< 0,001
TNF, pg/ml	208,2 ± 25,8	156,84 ± 40,1	< 0,001	227,10 ± 27,65	156,58 ± 38,34	< 0,001
PCR, mg/l	0,34 (0,01-1,06)	0,31 (0,01-20,30)	0,649	0,29 (0,06-1,19)	0,32 (0,01-20,30)	0,704
C. pneumoniae, n° % IgG			0,417			0,805
Positivo	8 (61,5)	75 (57,7)		6 (60,0)	77 (57,9)	
Limitrofe	3 (23,1)	17 (13,1)		2 (20,0)	18 (13,5)	
Negativo	2 (15,4)	38 (29,2)		2 (20)	38 (28,6)	
C. pneumoniae, n° % IgA			0,168			0,248
Positivo	3 (23,1)	9 (6,9)		2 (20,0)	10 (7,5)	
Limitrofe	0 (0,0)	6 (4,6)		0 (0,0)	6 (4,5)	
Negativo	10 (76,9)	115 (88,5)		8 (80,0)	117 (88,0)	

Niveles inflamatorios fueron significativamente mayores (p=0,001) en los grupos con eventos cardíacos cuando fueron comparados al control. Marcador de fase aguda (PCR-us), así como la presencia de anticuerpos anti-*Chlamydia* IgG y IgA, predominaron en los pacientes con IAM y ACV. Mientras tanto, los resultados no fueron estadísticamente significativos entre los grupos de individuos.

## Discusión

El presente estudio evaluó un grupo de pacientes que hace parte de una cohorte de un banco de datos de un ambulatorio de riesgo cardiometabólico. Cuando comparamos individuos portadores de SM, con y sin eventos cardíacos, hubo un predominio de positividad de inmunoglobulina de la clase G en los sujetos sin eventos cardiovasculares. Sin embargo, cuando se asocian los anticuerpos IgG al IAM y al ACV, las proporciones de positividad fueron mayores en el grupo con eventos cardíacos, pero sin significación estadística. Probablemente, eso haya ocurrido por eventualidad, en virtud del pequeño número de sujetos con eventos cardíacos presentes en la muestra estudiada.

Según Maia et al<sup>10</sup>, la IgG es una inmunoglobulina que tiene una vida media de 20 a 30 días y es el anticuerpo que mejor expresa la actividad del proceso infeccioso, a consecuencia de reinfecciones previas. La presencia del proceso infeccioso podría estar restringida apenas a los mecanismos de inestabilidad de la placa, pues el grupo sin eventos podría desarrollar un proceso aterosclerótico en andamiento<sup>10</sup>.

Ustunsoy et al<sup>11</sup> evaluaron en su estudio la seroprevalencia de anticuerpos IgG en pacientes que fueron sometidos a cirugía para aterosclerosis periférica en comparación a pacientes sanos. Fueron encontrados 60% de seroprevalencia de IgG para *Chlamydia pneumoniae* en el grupo en estudio y 40% en el grupo control. Resultados semejantes fueron obtenidos en nuestro estudio cuando evaluamos pacientes con IAM (61,5%) y con ACV (60%).

Esa asociación también fue encontrada en estudio de seroprevalencia realizado con pacientes que presentaban edad inferior a 45 años, en el sur de la India, afectados de derrame agudo isquémico. Fue encontrada una positividad de anticuerpos IgG para *Chlamydia pneumoniae* de 27,5% y 5% de anticuerpos IgA en los mismos pacientes, siempre comparados a un grupo control<sup>12</sup>. En nuestra investigación, fueron encontrados valores muy superiores de anticuerpos para los pacientes con ACV en comparación a los pacientes con SM sin evento cardiovascular, no habiendo significación estadística. Nuestro estudio no evaluó pacientes en fase aguda y no los comparó a un grupo sano, lo que probablemente dificultó la detección de esos anticuerpos y la observación de poder estadístico.

Entre tanto, la consideración de los resultados limítrofes encontrados en nuestro estudio como positivos posibilitaría la observación de una mayor proporción de IgG en pacientes con evento cardíaco. Se optó por considerar estadísticamente esos resultados debido al pequeño número de la muestra de pacientes con evento cardiovascular, y la utilización del método de laboratorio referido se debe a su disponibilidad en nuestro hospital.

Además de eso, desde la década de 80, la asociación entre infección y aterosclerosis ha sido investigada, en la cual la *Chlamydia pneumoniae* (Cp) es uno de los patógenos que presentaba mayores evidencias en la presencia de enfermedad aterosclerótica estable, en el IAM y en el ACV. Estudio de metanálisis que buscaba artículos publicados entre enero de 1966 y octubre de 2002 observó que la Cp posee asociación con aterosclerosis por medio de estudios seroepidemiológicos y patológicos, en donde se mostraban elevados títulos de ese agente y evidencias de lesión aterosclerótica<sup>13</sup>. Mientras tanto, estudio utilizando azitromicina después de implante de *stent* intracoronario no demostró atenuar desenlaces angiográficos tardíos, pero atenuó los niveles de PCR-us, lo que puede indicar un efecto antiinflamatorio<sup>14</sup>.

En otro momento, Razin et al<sup>15</sup> por medio de necropsia, visualizaron una gran cantidad de células infectadas por la Cp en placas de ateroma, con identificación de la presencia de otro agente patógeno llamado *Mycoplasma pneumoniae* (Mp), que se caracterizaría como un superantígeno con necesidades de colesterol para sobrevivir<sup>15</sup>. A partir de ese momento, surge una hipótesis de que la MP funcionaría como un gatillo para la activación de la Cp, ocasionando la inestabilidad de la placa aterosclerótica<sup>15</sup>.

Investigaciones revelan que proteínas de shock térmico (Hsp) originarias de agentes inflamatorios como la Cp, son consideradas homólogas a las Hsp endoteliales de 60 kilodaltons (kDa). Esas participan directamente de la aterogénesis al estimular la migración de células musculares lisas hacia la capa íntima y activar monocitos. Anticuerpos cruzados anti-Hsp podrían acelerar el daño endotelial autoinmune<sup>16</sup>. Concentraciones de biomarcadores inflamatorios, TNF e IL6, entre los pacientes portadores de SM con y sin eventos cardíacos fueron medidos una vez. Se evidenció un aumento con significación estadística de esos niveles, principalmente cuando verificamos su comportamiento delante de los eventos cardiovasculares, en concordancia con la literatura. Según Volp et al<sup>17</sup>, individuos con enfermedad cardíaca presentan niveles elevados de IL-6 y pueden presentar riesgo relativo de 2,11 para óbito dentro de 24

meses. En ese contexto, niveles de esa citocina pueden predecir morbilidad en personas sanas y mortalidad en personas que ya presentaron algún evento cardíaco.

Sujetos con exceso de peso (> 27 kg/m<sup>2</sup>) poseen niveles más elevados de TNF-alfa en comparación a personas con peso normal. Con todo, la TNF-alfa posee correlación con los componentes de la SM y puede predecir riesgo de enfermedades cardiovasculares e infarto, con riesgo relativo de 3,09 para óbito dentro de 24 meses de acuerdo con la literatura, aunque fuese un marcador independiente para IAM<sup>18</sup>.

En ese estudio, la mayoría de los participantes eran obesos, seguidos por pacientes que estaban con sobrepeso, y los marcadores inflamatorios se mostraron realmente elevados. En cuanto al marcador de fase aguda, niveles séricos de PCR-us se mantuvieron iguales en los dos grupos, sin mostrar significación estadística. La hipótesis que justificaría ese resultado se debe al hecho de que esos individuos estaban bajo rígido tratamiento medicamentoso, principalmente con estatinas. Esas actúan para mejora de la función endotelial, reducción de la inflamación vascular, estabilización de la placa aterosclerótica, entre otras funciones<sup>19</sup>, y constituyen un factor protector de esos eventos. La eficacia de la terapia con estatinas está directamente relacionada a la disminución de los niveles de colesterol LDL y PCR. Pacientes que habían sufrido algún tipo de evento normalmente son tratados de forma más efectiva, con una diversidad de medicamentos, como es visto en este estudio, a fin de controlar y evitar otros eventos. Por otro lado, pacientes que se encuentran en la franja de riesgo son controlados y orientados de forma de prevenir eventos cardíacos futuros.

Estudio realizado por Marcinkowski et al<sup>20</sup>, con evaluación de marcadores inflamatorios diez semanas después del IAM, observó que pacientes con episodios recurrentes tenían aumentos significativos de marcadores inflamatorios, entre los cuales la PCR, en las diez semanas siguientes al IAM. Sin embargo, pacientes con eventos coronarios entre el décimo día y la décima semana no presentaron aumento de esos marcadores, lo que puede mostrar que ellos son considerados factores de riesgo independiente para eventos cardiovasculares recurrentes.

Enfermedad vascular periférica y tabaquismo previo también mostraron resultados significativos cuando fueron comparados los dos grupos. Infecciones por *Chlamydia pneumoniae* son más comunes en pacientes fumadores que en no fumadores. Estudio de estimativa de riesgo relativo realizado en Finlandia para seropositividad de Cp mostró que fumadores poseen 1,5 veces más posibilidades de tener infección por ese patógeno que individuos que nunca fumaron. Además de eso, la presencia de título de anticuerpos positivos para IgG y IgA es más común en fumadores y ex-fumantes que en no fumadores, independientemente de la edad<sup>21</sup>.

## Conclusión

Existe asociación entre niveles elevados de marcadores inflamatorios – IL6 y TNF-alfa – al SM, en pacientes con eventos cardiovasculares, comparados a los que no presentaban eventos cardiovasculares. La PCR-us no demostró ser un marcador de riesgo para esos eventos.

Por medio de la evaluación de los pacientes con SM, con IAM y ACV, se verificó que no hay diferencias estadísticamente significativas en los niveles de anticuerpos anti-*Chlamydia pneumoniae* IgG y IgA en relación al grupo sin eventos cardiovasculares.

#### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

## Referencias

1. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res.* 2001; 9 (4): 228-33.
2. Meigs JB. The metabolic syndrome. *BMJ.* 2003; 327 (7406): 61-2.
3. Rigo JC, Vieira JL, Dalacorte RR, Reichert CL. Prevalência de síndrome metabólica em idosos de uma comunidade: comparação entre três métodos diagnósticos. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93 (2): 85-91.
4. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MCB. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES – Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51 (7): 1143-52.
5. Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, Bittino D, Bouskela E. O endotélio na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50 (2): 291-303.
6. Gottlieb MG, Bonardi G, Moriguchi EH. Fisiologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. *Scientia Medica* [periódico online]. 2005; 15 (3): 203-7. [Acesso em 2009 out 21]. Disponível em <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/1568/1171>
7. Sess R, Nicoletti M, Di Pietro M, Schiavoni G, Santino I, Zagaglia C, et al. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: current state and future perspectives. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009; 22 (1): 9-14.
8. Watson C, Alp NJ. Role of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis. *Clin Sci (Lond).* 2008; 114 (8): 509-31.
9. Stassen FR, Vainas T, Bruggeman CA. Infection and atherosclerosis: an alternative view on an outdated hypothesis. *Pharmacol Rep.* 2008; 60 (1): 85-92.
10. Maia IL, Nicolau JC, Machado MN, Maia LN, Takakura IT, Cordeiro JA, et al. Prevalência de Chlamydia pneumoniae e Mucoplasma pneumoniae em diferentes formas da doença coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 92 (6): 439-45.
11. Ustunsoy H, Sivrikoz C, Sirmatel F, Bakir K, Murma O, Kazaz H. Is Chlamydia pneumoniae a risk factor for peripheral atherosclerosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007; 15 (1): 9-13.
12. Bandaru VC, Boddub DB, Laxmi V, Neeraja M, Kaul S. Seroprevalence of Chlamydia pneumoniae in stroke in young. *Can J Neurol Sci.* 2009; 36 (6): 725-30.
13. Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. Chlamydia pneumoniae as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA.* 2002; 288 (21): 2724-31.
14. Ikeoka DT, Vieira CZ, Lemos PA, Strabelli TV, da Silva EE, Perin MA, et al. Azithromycin does not prevent six-month myointimal proliferation but attenuates the transient systemic inflammation occurring after coronary stenting. *Clin Res Cardiol.* 2009; 98 (1): 44-51.
15. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998; 62 (4): 1094-156.
16. Mayr M, Metzler B, Kiechl S, Willet J, Schett G, Xu Q, et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of Escherichia coli and Chlamydia pneumoniae: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation.* 1999; 99 (12): 1560-6.
17. Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VP, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52 (3): 537-49.
18. Barreto-Filho JAS. Síndrome metabólica: um estado pró-trombótico. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2004; 14 (4): 590-5.
19. Rang HP, Dale MM, Ritte JM, Moore PK. Hormônios locais, inflamação e reações imunológicas. In: Rang HP. *Farmacologia* (tradução). 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p. 272-3.
20. Marcinkowski M, Czarnecka D, Jastrzebski M, Fedak D, Kawecka-Jaszcz K. Inflammatory markers 10 weeks after myocardial infarction predict future cardiovascular events. *Cardiol J.* 2007; 14 (1): 50-8.
21. Maija L. Chlamydia pneumoniae and other risk factors for atherosclerosis. *J Infect Dis.* 2000; 181 (Suppl 3): 414-6.

#### Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

#### Vinculación Académica

Este artículo es parte de disertación de Maestría de Rosecler Riethmuller Franco por la Pontificia Universidad Católica de Rio Grande do Sul - PUCRS.