

Asociación entre enfermedad cardiovascular y anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae*

Guadalupe de los A García-Elorriaga G, QBP, Dra en C,⁽¹⁾ Moisés Calderón-Abbo M, MC, M en C,⁽²⁾
César R González-Bonilla C, MSP, Dr en C.⁽¹⁾

García-Elorriaga GA, Calderón-Abbo M,
González-Bonilla CR.

Asociación entre enfermedad cardiovascular
y anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae*.
Salud Publica Mex 2002;44:243-246.

El texto completo en inglés de este artículo está
disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

García-Elorriaga GA, Calderón-Abbo M,
González-Bonilla CR.

Association between cardiovascular disease
and antibodies against *Chlamydia pneumoniae*.
Salud Publica Mex 2002;44:243-246.

The English version of this paper
is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Resumen

Objetivo. Precisar si existe asociación entre enfermedad cardiovascular (ECV) y anticuerpos contra *Chlamydia* en población mexicana. **Material y métodos.** Estudio transversal, realizado en la Unidad de Investigación en Inmunología e Infectología –Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza (CMNR)– y en el Servicio de Cirugía Cardiovascular y Asistencia Circulatoria, del Hospital General del CMNR, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), de agosto de 1998 a abril de 2000. Se determinaron anticuerpos IgG e IgM contra *C. psittaci*, *C. trachomatis* y *C. pneumoniae* mediante microinmunofluorescencia, en suero de 70 pacientes con ECV hospitalizados en el CMNR, mayores de 30 años, de uno u otro sexo, y se compararon con 140 sanos, pareados por edad y sexo. Se utilizaron muestras aleatorias simples, con un tamaño poblacional de 110, una prevalencia de 50% y un nivel de confianza de 99%. Para establecer la diferencia entre las proporciones de los títulos se utilizó ji cuadrada y se calculó la razón de momios. **Resultados.** El 94.3% (66/70) de los pacientes presentó IgG en contra de *C. pneumoniae* vs 37% (52/140) de los individuos sanos ($p < 0.001$). **Conclusiones.** Existe una fuerte asociación entre anticuerpos IgG hacia *C. pneumoniae* y ECV. El texto completo en inglés de este artículo está disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Palabras clave: *Chlamydia pneumoniae*; enfermedades cardiovasculares; inmunoglobulinas; microinmunofluorescencia; México

Abstract

Objective. To evaluate the association between cardiovascular disease (CVD) and antibodies against *Chlamydia* in Mexican population. **Material and Methods.** A cross-sectional study was conducted from August 1988 to April 2000, at the Immunology and Infectology Research Unit of Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza (CMNR)– and at the Cardiovascular Surgery and Circulatory Care, Hospital General CMNR, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Study subjects were 70 CVD hospitalized patients, older than 30 years, from both genders. Serum IgG and IgM antibodies against *C. psittacii*, *C. trachomatis* and *C. pneumoniae* were determined by microimmunofluorescence in study subjects and compared with those from 140 healthy individuals, matched by age and sex. Simple random sampling was used, for an expected prevalence of 50% and a 99% confidence level; the sample size was 110 subjects. The chi-squared test and odds ratios were used to compare proportions. **Results.** IgG antibodies against *C. pneumoniae* were found in 94.3% (66/70) patients, as compared to only 37% (52/140) of healthy individuals ($p < 0.001$). **Conclusions.** An association between IgG antibodies against *C. pneumoniae* and CVD was found. This finding warrants further studies to evaluate the role of *C. pneumoniae* as a predictor of CVD. The English version of this paper is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Key words: *Chlamydia pneumoniae*; cardiovascular diseases, immunoglobulina; microimmunofluorescence; Mexico

Este trabajo fue financiado en parte por el Fondo de Fomento a la Investigación, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) No. 99-693-0012. Los resultados fueron presentados parcialmente en el X Foro Nacional de Investigación en Salud, IMSS, del 25 al 28 de septiembre de 2001 en Cocoyoc, Morelos, México.

- (1) Hospital de Infectología Dr Daniel Méndez Hernández, Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). 02990 México, D.F., México.
(2) Hospital Dr Gaudencio González Garza, Centro Médico La Raza, IMSS, México, D.F., México.

Fecha de recibido: 23 de abril de 2001 • Fecha de aprobado: 14 de diciembre de 2001

Solicitud de sobretiros: Dra Guadalupe García-Elorriaga. Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología. Hospital de Infectología. Dr Daniel Méndez Hernández, Centro Médico La Raza, IMSS. Avenida Jacarandas esquina Vallejo s/n colonia La Raza 02990 México, D.F., México.
Correo electrónico: gdelrey@prodigy.net.mx

Aunque la asociación entre enfermedad cardiovascular (ECV) e infección por *Chlamydia pneumoniae* es controversial, la mayoría de los estudios epidemiológicos han encontrado que tener anticuerpos contra la bacteria representa un factor de riesgo.¹⁻¹¹ En ocasiones se ha demostrado también la presencia de la bacteria en lesiones ateromatosas.^{12,13} Sin embargo, no se ha establecido si el proceso inflamatorio que lleva al daño arterial se debe directamente a la bacteria o está mediado por mecanismos inmunológicos. Se ha demostrado que la bacteria contiene mimotopos que pueden inducir linfocitos T autorreactivos contra tejido cardíaco¹⁴ y se ha sugerido que *C. pneumoniae* estimula el crecimiento celular, induciendo fuertes respuestas inflamatorias en la placa.¹⁵⁻¹⁷ Sin embargo, no se ha ponderado si existe alguna diferencia de tipo étnico o geográfico que influya sobre el desarrollo de la respuesta inmune autorreactiva.

En nuestro país existe poca información sobre la asociación entre ECV e infección por *Chlamydia*. En un estudio se demostró la presencia de antígenos bacterianos en lesiones aterosclerosas de aorta,¹⁸ y en otro se demostraron anticuerpos contra la bacteria en 50% de los pacientes con ECV aguda y en 25% con ECV crónica.¹⁹ Estos estudios, no obstante, carecen de grupos testigo, lo que no les permite establecer la fuerza de asociación o riesgo entre ECV y anticuerpos contra *Chlamydia*.

Material y métodos

Se estudiaron 70 pacientes con ECV hospitalizados en el Servicio de Cirugía de Corazón y Asistencia Circulatoria del Centro Médico Nacional La Raza (CMNR), del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), de la Ciudad de México, seleccionados al azar, de uno u otro sexo, mayores de 30 años de edad, estratificados en tres grupos de acuerdo con evaluación clínica, electrocardiograma y ecocardiograma, 21 (30%) con angor, 19 (27%) con cardiopatía isquémica y 30 (42.8%) con infarto agudo al miocardio (IAM); asimismo, se compararon con 140 personas clínicamente sanas de uno u otro sexo, pareados por edad y sexo. Se determinaron de manera ciega anticuerpos contra *C. psittaci*, *C. pneumoniae* y *C. trachomatis*, mediante microinmunofluorescencia (MIF) indirecta (LabsystemsTM) y se utilizó como colorante de contraste azul de Evans. Los sueros se diluyeron desde 1:16 a 1:512 para anticuerpos de tipo IgG y 1:16 para IgM. Se consideró como positivo el título de IgG de $\geq 1:16$ para *C. pneumoniae*²⁰ y de $\geq 1:64$ para *C. psittaci* y *C. trachomatis*.²¹ Para establecer la diferencia entre las proporciones de los títulos se utilizó χ^2 , se calculó la razón de momios (RM) y se construyeron cuadros de contingencia.

Resultados

Cuarenta y siete (67.1%) de los pacientes con ECV fueron del sexo masculino y 23 (32.9%) del femenino, y su edad fluctuó entre 30 y 70 años. Ninguna persona presentó anticuerpos IgM contra cualquiera de las tres especies de *Chlamydia*, lo que sugiere que ninguno cursaba con infecciones recientes. De las personas sanas una presentó anticuerpos contra *C. psittaci* y seis contra *C. trachomatis*, pero ningún enfermo con ECV presentó anticuerpos contra estas especies de *Chlamydia*. El 94.3% (66/70) de los pacientes presentó anticuerpos contra *C. pneumoniae*, en contraste con 37% (52/140) de los individuos sanos (cuadro I) y la razón de momios fue de 27.9, en hombres fue de 36.3 y en mujeres de 19.7. Al comparar el título medio de anticuerpos contra *C. pneumoniae* según la edad, se observó que en general fue menor en los sanos que en los pacientes, en los cuales se incrementó con la edad, excepto para el grupo de mayores de 70 años (figura 1). Al comparar el título de anticuerpos IgG contra *C. pneumoniae*, de acuerdo con el diagnóstico, se observó que la mayoría de los pacientes presentó títulos de 1:64, independientemente del diagnóstico (angor 38.1%, cardiopatía isquémica 47.4% e IAM 46.7%) (figura 2). Los pacientes con angor tuvieron una RM de 16.1; en los con cardiopatía isquémica fue de 30.5 y en los con IAM fue de 49.

Discusión

El hecho de encontrar que 37% del grupo testigo tuvo anticuerpos IgG contra *C. pneumoniae* sugiere que la prevalencia en la población general debe ser alta, tal y como ha sido reportado.^{2,22-23} Por tanto, la infección por *Chlamydia* debe ser un factor desencadenante de ECV, pero para desarrollar la enfermedad son necesarios factores predisponentes inherentes al huésped, aunque también pueden existir factores propios de *C. pneumo-*

Cuadro I
DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS
CONTRA CHLAMYDIA. CENTRO MÉDICO LA RAZA,
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL,
1998-2000, MÉXICO, D.F., MÉXICO

Bacteria	Pacientes con enfermedad cardiovascular		Testigos sanos	
	Positivos	Negativos	Positivos	Negativos
<i>Chlamydia psittaci</i>	0	70	1	139
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0	70	6	134
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	66	4	52	88

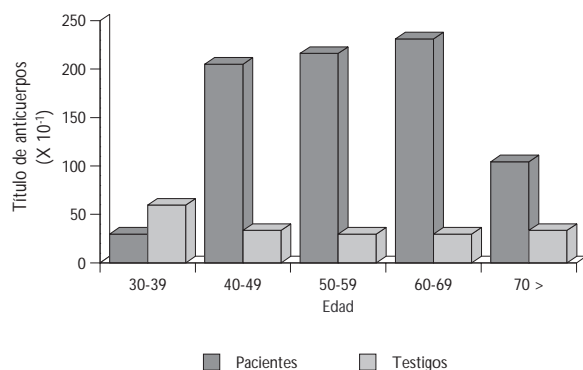


FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DEL TÍTULO DE ANTICUERPOS CONTRA *C. PNEUMONIAE*, DE ACUERDO CON GRUPOS DECENALES DE EDAD. CENTRO MÉDICO LA RAZA, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, 1998-2000, MÉXICO, D.F., MÉXICO

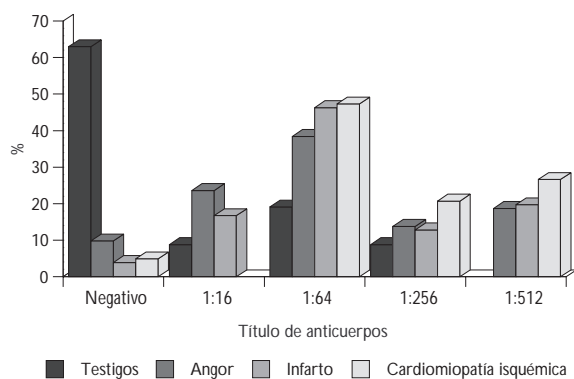


FIGURA 2. COMPARACIÓN DEL TÍTULO DE ANTICUERPOS IgG CONTRA *C. PNEUMONIAE* EN LOS PACIENTES, DE ACUERDO CON EL DIAGNÓSTICO, Y CON LOS TESTIGOS SANOS. CENTRO MÉDICO LA RAZA, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, 1998-2000, MÉXICO, D.F., MÉXICO

niae que favorezcan diferentes síndromes clínicos.^{13,24-26} En el presente estudio se encontró una muy importante correlación entre ECV y anticuerpos IgG contra *C. pneumoniae*, y esto sugiere que la edad, el sexo y el tipo de ECV son factores de riesgo importantes. Este estudio tiene, sin embargo, la limitación de no tomar en cuenta otras posibles variables, para lo cual es necesario hacer un estudio de casos y controles que permita un análisis multivariado detallado. Además, para aclarar la patogenia de las ECV es necesario establecer si existe

infección crónica en las placas ateromatosas, pues la sola determinación de anticuerpos no implica la existencia de infección activa en las arterias. Es también indispensable determinar qué proporción de pacientes presenta linfocitos autorreactivos, que reconozcan mimotopos de *C. pneumoniae*.

Agradecimientos

Los alumnos Jesús Calderón Hernández y Roselva Avendaño Cossío fueron becarios del IMSS y realizaron parte de este trabajo para obtener su diploma de Especialización en Patología Clínica. El presente trabajo fue aprobado por el Comité Local de Investigación, del Hospital de Infectología Dr. Daniel Méndez Hernández.

Referencias

- Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Nieminen MS, Makela PH, Huttunen JK *et al*. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infection. *Lancet* 1988; 2:983-986.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease is there a link? *Lancet* 1997 350:430-436.
- Fagerberg B, Gnarpe J, Gnarpe H. C. pneumoniae but not cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease. *Stroke* 1999; 30:299-305.
- Tiran A, Tio RA, Ossewaarde JM, Tiran B, Den Heijer P, The TH *et al*. Coronary angioplasty induces rise in C. pneumoniae-specific antibodies. *J Clin Microbiol* 1999; 37(4):1013-1017.
- Sessa R, Di Pietro M, Santino I, Del Piano M, Varveri A, Dagianti A *et al*. C. pneumoniae infection and atherosclerotic coronary disease. *Am Heart J* 1999; 137(6):1116-1119.
- Kontula K, Vuorio A, Turtola H, Saikku P. Association of seropositivity for C. pneumoniae and coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolaemia (letter). *Lancet* 1999; 354(9172):46-47.
- Leowattana W, Mahanonda N, Bhuripunyo K, Leelarasamee A, Pokum S, Suwimol B. The prevalence of C. pneumoniae antibodies in Thai patients with coronary artery disease. *J Med Assoc Thai*. 1999; 82(8):792-797.
- Shimada K, Mokuno H, Watanabe Y, Sawano M, Sato H, Kurata T *et al*. Association between chlamydial infection and coronary artery disease. *J Cardiol* 1999; 34(5):259-265.
- Nobel M, De Torrente A, Peter O, Genne D. No serological evidence of association between Chlamydia pneumoniae infection and acute coronary heart disease. *Scand J Infect Dis* 1999; 31(3):261-264.
- Romeo F, Martuscelli E, Chirieleo G. Seropositivity against C. pneumoniae in patients with coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2000; 23(5):327-330.
- Ridker PM, Kunds RB, Stmapfer MJ, Poulin S, Hennekens CH. Prospective study of C. pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99(9):1161-1164.
- Shor A, Kuo CC, Patton DL. Detection of C. pneumoniae in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J* 1992;82: 158-161.

13. Ramírez JA, C. pneumoniae / Atherosclerosis Study Group. Isolation of *C. pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:979-982.
14. Bachmaier K, Neu N, De la Maza L, Pal S, Hessel A, Penninger J. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science* 1999; 283:1335-1339.
15. Meier CR. Antibiotics in the prevention and treatment of coronary heart disease. *J Infect Dis* 2000 181 (Suppl 3):S558-S562.
16. Gurfinkel E. Inflammation, infection, or both in atherosclerosis: The ROXIS trial in perspective. *J Infect Dis* 2000; 181 (Suppl 3):S566-S568.
17. Dunne MW. Rationale and design of a secondary prevention trial of antibiotic use in patients after myocardial infarction: The WIZARD (weekly intervention with zithromax [azithromycin] for atherosclerosis and its related disorders) trial. *J Infect Dis* 2000; 181 (suppl 3):S572-S578.
18. Gloria FB, Meaney EM, Valero GE. Investigación clínica. La relación entre *C. pneumoniae* y las lesiones ateroscleróticas aórticas. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1997; 67:17-23.
19. Sánchez-González J, Moragrega-Adame JL, Rivera-Cisneros AE, Gil-Camarena F, Andrade-Quezada M. Seropositividad a *C. pneumoniae* y su asociación con enfermedad cardiovascular. *Rev Mex Patol Clin* 2000; 47(1):4-12.
20. Grayston JT, Wang SP, Kuo CC. Current knowledge on *C. pneumoniae*, strain TWAR, an important cause of pneumonia and other acute respiratory diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:191-202.
21. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strathan D, Leatham E, Molineaux N *et al.* Association of *Helicobacter pylori* and *C. pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995; 311:711-714.
22. Kuo CC, Shor A, Campbell LA. Demonstration of *C. pneumoniae* in atherosclerosis lesions of coronary arteries. *Infect Dis* 1993; 167: 841-849.
23. Coles KA, Plant AJ, Riley TV, Smith DW, McQuillan BM, Thompson PL. Lack of association between seropositivity to *C. pneumoniae* and carotid atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1999; 84(7):825-828.
24. Paterson DL, Hall J, Rasmussen SJ. Failure to detect *C. pneumoniae* atherosclerotic plaques of Australian patients. *Pathology* 1998;30:169-172.
25. Weiss S, Roblin P, Gaydos C. Failure to detect *C. pneumoniae* in coronary atheromas of patients undergoing atherectomy. *Infect Dis* 1996;173:957-962.
26. Carter MW, Aj-Mahdawi SA, Giles JG. Nucleotide sequence and taxonomic value of the major outer membrane protein gene of *C. pneumoniae* IOL-207. *J Gen Microbiol* 1991;137:465-475