

Hipertrigliceridemia durante infecciones intercurrentes activas en pacientes infectados por el VIH

Antonio Montero,* Andrés A. Albrecht,** Alberto Isea,** Mirta Bartolomeo,** Liliana E. Schujman,** Stella M. Acebal,** Eduardo C. Mule**

Recepción versión modificada: 01104198 aceptación 06105198

Resumen

Objetivo: numerosos reportes han confirmado que la hipertrigliceridemia es más común entre pacientes infectados por VIH que en la población en general, pero las relaciones entre hipertrigliceridemia y condiciones clínicas no han sido bien establecidas. Este trabajo analiza las relaciones entre el grado de compromiso inmunológico, hipertrigliceridemia y presencia de infecciones intercurrentes en pacientes hospitalizados infectados por VIH.

Métodos: se analizaron especímenes de sangre periférica de pacientes infectados por VIH que se hallaban hospitalizados y controles no infectados para medir triglicéridos colesterol total y recuento de células CD4+. Se registraron datos clínicos relativos a la presencia de infecciones intercurrentes agudas en actividad.

Resultados: el promedio de trigliceridemia entre los 89 pacientes hospitalizados infectados por VIH fue significativamente mayor que entre los 29 controles sanos (1.57 ± 0.09 Vs 0.78 ± 0.08 mmol/L respectivamente) ($p < 0.001$).

Entre los pacientes hospitalizados infectados por VIH se detectó hipertrigliceridemia en 25 (27%); 26 tuvieron infecciones intercurrentes activas en el momento de la toma de muestras; 50 estuvieron asintomáticos, y 13 no tuvieron datos clínicos disponibles. Se detectó hipertrigliceridemia en 18 de los 26 pacientes con infecciones intercurrentes (68%), pero sólo en cuatro de los 50 pacientes sin evidencia de infección activa (8%) ($p = 0.000000417$).

Conclusiones: la hipertrigliceridemia fue más frecuente en pacientes infectados por VIH que en controles sanos, y estuvo asociada significativamente con la presencia de infecciones intercurrentes.

En base a las asociaciones estadísticas halladas, la presencia de hipertrigliceridemia podría considerarse un marcador inespecífico de la presencia de infecciones intercurrentes en estos pacientes.

Palabras clave: SIDA, triglicéridos, hipertrigliceridemia, infección intercurrente.

Summary

Background: Many reports have confirmed that hypertriglyceridemia (HTG) is more common in HIV infected patients than in the general population, but the relationship between HTG and clinical conditions have not been well established. This work analyzes the relationships between CD4+ cell count, HTG and the presence of active intercurrent infections in patients hospitalized for HIV-infection.

Methods: Blood specimens from hospitalized-HIV-infected patients and healthy controls without HIV-infection were analyzed. Clinical conditions when the specimens were collected were recorded

Results: The average level of serum triglycerides from 89 HIV-infected patients was significantly higher than the 29 healthy controls (1.57 ± 0.09 vs 0.78 ± 0.08 mmol/L respectively) ($p < 0.001$).

In the study group, HTG was detected in 25 patients (27%). Twenty six patients had intercurrent infections and 50 were asymptomatic. Clinical conditions of the remaining 13 were not available. HTG was detected in 18 out of 26 patients having intercurrent infections (68%), and in 4 out of the 50 patients without active infections (8%) ($p < 0.000000417$).

Conclusions: HTG was more frequent in HIV-infected patients than in healthy controls, and it was significantly associated with the presence of intercurrent infections. This has important diagnostic implications, because the presence of HTG might be considered an unspecific marker for intercurrent infections in HIV patients.

Key words: AIDS, triglycerides, hypertriglyceridemia, intercurrent infections.

* Consultorio de Inmunodeficiencias del Hospital "Intendente Carmelo" 2000-Rosario, Argentina.

** Laboratorio Central Hospital de Emergencias "Clemente Alvarez".

*** Laboratorio Central Hospital "Intendente Carrasco" 2000-Rosario, Argentina.

Correspondencia y solicitud de sobrescritos: Dr. Antonio Montero, Dorrego 156 piso 5 dto "A", 2000-Rosario, Argentina. Fax: 041.402768. Tel: 066.422202. amontero@sede.unr.edu.ar

Introducción

En 1986 Alvarez y cols. establecieron la presencia de hipertrigliceridemia sérica durante sepsis en pacientes no infectados por VIH, y demostraron que los títulos de triglicéridos retornan a las cifras basales cuando los pacientes se recuperan de la sepsis.⁶

La hipertrigliceridemia es más común en los pacientes infectados por VIH que en la población control^{1,2}, y se postula que el nivel de triglicéridos se elevaría en respuesta al aumento en el nivel de factor de necrosis tumoral (TNF),^{3,4} o podría asociarse con los títulos de interferón alfa habitualmente elevados en pacientes con Sida.⁵ Sin embargo, la relación existente entre la aparición de hipertrigliceridemia y la presencia de infecciones intercurrentes no ha sido bien establecida para el caso de pacientes infectados por VIH.

Objetivo

Estudiar si la aparición de hipertrigliceridemia en pacientes infectados por VIH se asocia con la presencia simultánea de infecciones intercurrentes activas mediante un estudio transversal.

Material y Métodos

Población en estudio

Se incluyeron en el grupo estudio todos los pacientes hospitalizados en el Hospital de Emergencias que presentaron evidencia de infección por VIH1. Este grupo fue estratificado de acuerdo con la cifra de células CD4+ en tres subgrupos correspondientes a la estratificación que se usa habitualmente en Argentina: subgrupo I, menos de 250 células CD4+ x 10⁶/L; subgrupo II, entre 250 y 500 células CD4+ x 10⁶/L, y subgrupo III, más de 500 células CD4+ x 10⁶/L.

Como grupo control se incluyeron voluntarios sometidos al examen médico de rutina para la incorporación a las fuerzas armadas argentinas.

Definiciones

Definimos como hipertrigliceridemia a los títulos de triglicéridos mayores a 1.80 mmol/L (160 mg/dL), e hipocolesterolemia a los títulos de colesterol

total inferiores a 2.60 mmol/L (100 mg/dL). El diagnóstico de infección por VIH fue establecido mediante la detección de anticuerpos por ELISA confirmado por Western-Blot.

Evaluación de laboratorio

El recuento de células CD4+ se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales. La trigliceridemia y la colesterolemia se cuantificaron mediante métodos enzimático-colorimétricos: glicerol fosfato oxidasa / peroxidasa (GPOIPAP) (Wiener Lab, Rosario, Argentina), y colesterol estearasa - colesterol oxidasa (Wiener Lab, Rosario, Argentina), respectivamente. Ambas determinaciones se realizaron en un Autoanalyzer Abbott VP Super System.

Los pacientes de cada grupo, estudio y control tuvieron un ayuno de al menos 12 horas de la toma de muestras de sangre, las que se obtuvieron en todos los casos durante el segundo día de hospitalización.

Análisis estadístico

Las pruebas de significancia para variables categóricas se realizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado, o mediante análisis de variancia para variables continuas. Las pruebas de significación estadística se basaron en las F pertinentes. Cuando sólo hubo un grado de libertad, se aplicó el t de Student.

Resultados

Grupo de estudio

Se admitieron como grupo estudio a 89 pacientes hospitalizados infectados por VIH (64 hombres y 25 mujeres); 25 presentaron hipertrigliceridemia (27%), y 26 sufrían infecciones intercurrentes activas (Cuadro I).

Estratificados según la cifra de células CD4+, se incluyeron 29 pacientes en el subgrupo I; 27 en el subgrupo II y 31 en el subgrupo III. El recuento de células CD4+ no estuvo disponible en dos pacientes.

El promedio de células CD4+ de cada uno de estos grupos fue de 101 (20-239), 371 (251-486) y 887 (506-1584 células x 10⁶/l respectivamente.

El número de pacientes con hipertrigliceridemia en cada subgrupo fue de 12 pacientes en el subgrupo I (41%), seis en el subgrupo II (22%) y seis en el subgrupo III (19%). El promedio de trigliceridemia en cada subgrupo fue de 1.99 ± 0.19 mmol/L; 1.42 ± 0.15 mmol/L y 1.31 ± 0.1 mmol/L, respectivamente. ($p < 0.005$).

Al momento de la determinación de trigliceridemia 76 pacientes tuvieron datos clínicos disponibles (Cuadro II). El número de pacientes con infecciones intercurrentes activas en cada subgrupo fue de 14 pacientes en el subgrupo I (54%), siete pacientes en el subgrupo II (33%) y cuatro en el subgrupo III (17%).

Se detectó hipertrigliceridemia en 18 de los 26 pacientes con infecciones intercurrentes activas (68%), pero solamente en cuatro de los 50 pacientes sin evidencia de infección activa (8%) ($p = 0.000000417$, χ^2).

Mostraron hipertrigliceridemia 11 de los 14 pacientes con infecciones intercurrentes en el subgrupo I (78%). En los subgrupos II y III, cinco de siete pacientes (71%) y uno de cuatro pacientes

(25%) con infección intercurrente tuvieron hipertrigliceridemia respectivamente (Cuadro II).

Siete pacientes presentaron hipocolésterolemia: cuatro del subgrupo I, uno al subgrupo II y dos del subgrupo III. No se halló ninguna asociación estadística entre la aparición de hipocolésterolemia y la presencia de infecciones intercurrentes.

El promedio de edad de los grupos estudio y control fue similar.

Grupo control

Se incluyeron 29 sujetos como grupo control. Todos tenían serología negativa para el VIH (ELISA, Abbott), y ninguno padecía infecciones activas al momento del examen.

Los niveles de colesterol en suero fueron normales en todos los casos, y sólo un sujeto mostró hipertrigliceridemia.

El nivel promedio de triglicéridos séricos del grupo control fue de 0.78 ± 0.08 mmol/L, valor significativamente menor que el promedio del grupo estudio (1.57 ± 0.09 mmol/L). ($p < 0.001$).

Cuadro I. Infecciones activas detectadas, trigliceridemia y recuento de células CD4+

Paciente	Trigliceridemia (mmol/L)	Infección intercurrente activa	CD4+/mL
2	266	Neumonía a <i>Pneumocystis carinii</i>	23
3	259	Neumonía a <i>Pneumocystis carinii</i>	30
5	340	Neumonía a <i>Staphylococcus aureus</i>	38
6	253	Tuberculosis	48
8	283	Tuberculosis + Toxoplasmosis del sistema nervioso central	57
11	227	Tuberculosis + Toxoplasmosis del sistema nervioso central	68
13	348	Toxoplasmosis del sistema nervioso central	72
14	194	Criptococosis meníngea	73
20	252	Toxoplasmosis del sistema nervioso central + neumonía	115
21	166	Neumonía a <i>Pneumocystis carinii</i>	119
22	128	Toxoplasmosis del sistema nervioso central	128
23	123	Tuberculosis pulmonar	138
24	364	Toxoplasmosis del sistema nervioso central	155
27	128	Tuberculosis pulmonar	230
33	267	Sinusitis	274
35	256	Neumonía a <i>Pneumocystis carinii</i>	286
36	187	Candidiasis sistémica	298
39	236	Empiema	317
43	107	Angiomatosis bacilar	362
46	259	Sinusitis	412
48	71	Tuberculosis pulmonar	438
61	220	Hepatitis C	556
66	117	Sinusitis	711
71	140	Histoplasmosis pulmonar	798
79	93	Tuberculosis pulmonar + encefalitis	1020
88	185	Hepatitis C	M

Discusión

El hallazgo de hipertrigliceridemia sérica en pacientes infectados por VIH ha sido comunicado frecuentemente en los últimos años, y la mayoría de los estudios concuerdan en que la aparición de niveles elevados de triglicéridos en suero es más frecuente en los pacientes que presentan mayor deterioro inmunológico^{1,7}. Para explicar estos hallazgos se ha postulado que el factor de necrosis tumoral (TNF) podría ser responsable,^{1,3,4,8,9,10,11} o que la hipertrigliceridemia sería secundaria a la aparición de títulos elevados de interferón alfa^{2,5,8}. Confirmando estos hallazgos, el análisis de nuestros datos mostró que altos títulos de triglicéridos en suero son significativamente más frecuentes en pacientes infectados por VIH que en sujetos control no infectados por este agente y que la hipertrigliceridemia prevaleció en aquellos pacientes con mayor grado de compromiso inmunológico (subgrupo I) ($p < 0.05$).

Sin embargo, la fuerte asociación estadística que se halló en nuestra serie entre aparición de hipertrigliceridemia y la presencia de infecciones intercurrentes activas ($p = 0.00000417$), permite suponer que las comunicaciones previas de asociación estadística entre el grado de deterioro inmunológico y la aparición de hipertrigliceridemia en pacientes infectados por VIH pudieron tener un sesgo importante al no registrar los datos clínicos de los pacientes estudiados: como naturalmente la probabilidad de sufrir infecciones oportunistas es mayor cuanto mayor es el compromiso inmunológico, estos trabajos podrían estar reportando hipertrigliceridemia secundaria a infecciones intercurrentes no advertidas antes que a la infección por VIH per se.

La concordancia de nuestros hallazgos en pacientes infectados por VIH con respecto a los hallazgos previos de autores que estudiaron los perfiles de lípidos séricos durante la infección en sujetos no infectados por VIH,^{6,12} sugieren que la aparición de hipertrigliceridemia en pacientes infectados por VIH con infecciones intercurrentes agudas obedecería a mecanismos similares a los que determinan la clásica aparición de hipertrigliceridemia en sujetos normales durante infecciones severas.

La frecuente asociación que se halló entre hipertrigliceridemia e infecciones intercurrentes en pacientes con infección por VIH1 resulta de evidente interés clínico, desde que el dosaje rutinario de trigliceridemia podría considerarse un marcador inespecífico de la presencia de infecciones intercurrentes activas en pacientes infectados por el VIH en base a la fuerte asociación estadística hallada.

Referencias

1. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:27-31.
2. Grunfeld C, Pang M, Doerrier W. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1045-52.
3. Beutler B, Cerami A, Cachecti. More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987;316:379-85.
4. Lahdevirta J, Maury CPJ, Teppo AM, Repo H. Elevated levels of circulating cachectin/tumor necrosis factor in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988;85:289-91.
5. Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK et al. Circulating interferon alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991;90:154-62.

Cuadro II. Pacientes infectados por el VIH con niveles normales o elevados de triglicéridos séricos, discriminados según la presencia o no de infección intercurrente activa en el momento de la toma de muestras

Subgrupo	Condición clínica	Triglicéridos > 1.80 mmol/L	Triglicéridos < 1.80 mmol/L	p=
I	con infección activa:	14	3	$p = 0.00143$ (χ^2)
	sin infección:	12	11	
II	con infección activa:	7	2	$p = 0.0027$ (Prueba de Fisher)
	sin infección:	17	16	
III	con infección activa:	4	3	no significativo
	sin infección:	20	18	

6. **Alvarez C, Ramos Angeles.** Lipids, lipoproteins and apoproteins in serum during infection. *Clin Chem* 1986; 32:142-45.
7. **Mildvan D, Machado S, Wilets I, Grossberg S.** Endogenous interferon and triglyceride concentrations to assess response to Zidovudine in Aids and advanced Aids-related complex. *Lancet.* 1992;335:453-56.
8. **Grunfeld C, Feingold KR.** Seminars in medicine of the Beth Israel, Boston: Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327:329-337.
9. **Girardin E, Grau GE, Dayer JM et al.** Tumour necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med* 1988;319:397-400.
10. **Scuderi P, Sterling KE, Lam KS.** Raised serum levels of tumour necrosis factor in parasitic infections. *Lancet* 1986;2:1364-65.
11. **Waage A, Espevik T, Lamvik J.** Detection of tumor necrosis factor-like toxicity in serum from patient with septicemia but not untreated cancer patients. *Scand J. Immunol* 1986; 24:739-43.
12. **Kipp HA.** Variation in the cholesterol content of the serum in pneumonia. *J Biol Chem* 1920;44:215-37.
13. **Fisher RH, Denniston JC, Beisel WR.** Infection with *Diplococcus pneumoniae* and *Salmonella typhimurium* in monkeys: Changes in plasma lipids. *J Infect Dis* 1972;125:54-60.