

Influencia de la infección por VIH/sida sobre algunos indicadores bioquímicos del estado nutricional

M.E. Linares ¹, J.F. Bencomo ², L.E. Pérez ³, O.Tórrez ³, O. Barrera ¹

¹ Facultad de Ciencias Médicas, Pinar del Río, Cuba.

² Centro de Inmunoensayo, La Habana, Cuba.

³ Sanatorio Provincial de VIH-sida de Pinar del Río, Cuba.

Con el objetivo de analizar la influencia de la infección por el VIH y el estadio clínico de la enfermedad sobre indicadores bioquímicos del estado nutricional del individuo, se estudió un grupo de individuos infectados y clasificados en diferentes grupos clínicos, de acuerdo con los criterios propuestos en 1987 por el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos, así como un grupo control integrado por sujetos seronegativos al VIH y clasificados antropométricamente con un estado nutricional normal. Se analizaron las variaciones experimentadas por las proteínas totales, albúmina, colesterol, triacilglicéridos, urea, ácido úrico y creatinina, según sexo y grupo clínico, para lo cual se realizó la comparación de las medias obtenidas por medio de un análisis de la varianza. Al compararlos con los seronegativos, se encontró en los seropositivos asintomáticos un incremento no significativo de las proteínas totales con disminución significativa de la albúmina y la creatinina; esta última sólo en el sexo masculino. En los pacientes del estadio IV se manifestó la disminución más importante del colesterol y un aumento significativo de los triglicéridos, así como los niveles más bajos de albúmina. La urea y el ácido úrico no experimentaron cambios con significación estadística. Se recomienda la determinación de indicadores bioquímicos en la detección de estados marginales de malnutrición por defecto en individuos VIH/SIDA.

Palabras clave: VIH/SIDA, catabolismo, anabolismo, antropometría.

Influence of HIV/AIDS infection on some nutritional state biochemical markers

The main objective of this study was to analyze the influence of nutritional state among HIV-1 infected people, according to the different clinical stages referred by the CDC (Control Disease Center of the United States) in 1987, as well as the changes in the concentrations of some biochemical markers linked to nutritional state. A similar study was carried out in a control group with UltramicroELISA non-reagent healthy individuals, anthropometrically classified. Concentrations of total proteins, albumin, cholesterol, three-glycerides, urea, uric acid and creatinine were analyzed by sex and clinical group, comparing the levels obtained through a variance study. When comparing HIV-1 asymptomatic infected patients to HIV-1 and HIV-2 non infected people, the results showed a non significant increase in the level of total proteins with a significant decrease of albumin and creatinine, the latter observed only in male patients. In stage IV patients, an important decrease of cholesterol and a significant increase of the three-glycerides were found, as well as the lowest albumin levels. Urea and uric acid levels did not experience statistically significant changes. It was concluded that the study of biochemical markers is advisable, since it contributes to the detection by default of malnutrition marginal states in infected individuals.

Key words: HIV-AIDS, catabolism, anabolism, anthropometry.

Correspondencia:

Maritza Linares, Facultad de Ciencias Médicas, Km 89.
Carretera Central, CP 20200, Pinar del Río, Cuba.
monoclo@princesa.pri.sld.cu

J.F. Bencomo: tsprognac@cie.sld.cu

Recibido: 15/02/02; aceptado: 28/05/02

En calidad de agente etiológico del sida, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un condicionante del estado nutricional de las personas infectadas, que desencadena en ellas deficiencias de micro y macronutrientes que

aceleran el desarrollo de la inmunodeficiencia y la aparición de infecciones oportunistas (1).

El estado nutricional del individuo se puede evaluar por medio de diferentes indicadores antropo-métricos, inmunológicos y bioquímicos; estos últimos brindan información sobre el estado metabólico y la respuesta del organismo ante los desórdenes provocados por la desnutrición proteico-energética, fundamentalmente en las etapas iniciales de la misma, cuando las mediciones antropométricas son incapaces de hacerlo; por otra parte, las alteraciones producidas en ciertos indicadores bioquímicos, muchas veces preceden a las manifestaciones clínicas, por lo que pudieran servir como indicadores importantes de desnutrición marginal (2).

Dada la alta frecuencia de la desnutrición por defecto en las personas que viven con el VIH, ésta se debe detectar desde los estadios tempranos de la infección y en este sentido juegan su papel los indicadores bioquímicos, los cuales permitirán no sólo detectar la desnutrición, sino también monitorizarla y tratarla de manera diferenciada desde las etapas tempranas de la enfermedad, lo que resulta no sólo en la mejoría de la supervivencia sino también en la calidad de vida de estas personas.

Con el presente trabajo se pretende analizar la influencia de la infección por el VIH y el estadio clínico de la enfermedad sobre diferentes determinaciones bioquímicas que representan indicadores del estado nutricional del individuo.

Materiales y métodos

De un universo de 53 personas infectadas por el VIH con posibilidades de ser estudiadas en enero de 1999 en la provincia de Pinar del Río, 45 aceptaron participar en el estudio, con una edad promedio de 27,5 años; 23 eran de sexo masculino y 22, femenino. Esta muestra se seleccionó a través de una cohorte en seguimiento previo.

La clasificación de los pacientes en los diferentes grupos clínicos se realizó de acuerdo con los criterios del Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) de 1987 (3); de esta manera, 23 fueron clasificados en los grupos II y III (grupo B), 14 en el grupo IVC2 (grupo C) y

8 en el grupo IVC1 (grupo D). Ninguno de los pacientes estudiados estaba sometido a terapia antirretroviral, sólo a tratamiento vitamínico.

Se utilizó un grupo control (grupo A) constituido por 51 trabajadores de la Empresa de Telecomunicaciones S.A. (ETECSA) de la provincia de Pinar del Río (25 hombres y 26 mujeres), con una edad promedio de 28 años, y que habían dado su consentimiento previo para participar en el estudio, seleccionados de acuerdo con los siguientes criterios:

- seronegativos al VIH comprobado por la prueba serológica de determinación de anticuerpos anti-VIH mediante el UMELISA HIV 172 del Centro de Inmunoensayo;
- que los individuos recibieran una alimentación en energías y proteínas similar a la que tienen en nuestro país los pacientes infectados por el VIH. Ingestión diaria en cuanto a energía: 2.730-3.350 Kcal y de proteínas 82-101 g, determinada según la tabla de composición de alimentos, elaborada por el Instituto Nacional de Higiene de los Alimentos de Cuba (MINSAP), donde se registran la cantidad de kilocalorías y gramos de proteínas por cada 100 gr de alimento utilizado;
- que no presentaran enfermedades crónicas, metabólicas o del sistema nervioso que afectaran el estado nutricional del individuo y clasificados como sujetos supuestamente sanos según la historia clínica laboral que controla el especialista en medicina general integral de la empresa.

En el presente estudio se siguieron las normas éticas del comité institucional encargado de supervisar los ensayos en humanos y la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en 1983 (4).

A todos los individuos estudiados se les realizó la extracción de 10 ml de sangre, tomando las medidas de precaución recomendadas para el trabajo con pacientes seropositivos al VIH (5).

Se obtuvo suero para las determinaciones de albúmina, creatinina, proteínas totales, urea, ácido úrico, triacilglicéridos y colesterol total, así como para el título de anticuerpos anti-VIH en el grupo control.

La albúmina, la creatinina y las proteínas totales se determinaron en un analizador automatizado modelo Hitachi 705 de la marca registrada Boehringer Mannheim ® (Alemania), siguiendo las instrucciones suministradas por el fabricante en las hojas de aplicación de los estuches de reactivo. Los resultados para la albúmina y proteínas totales se expresaron en g/l y para la creatinina en $\mu\text{mol/l}$.

Para la determinación del ácido úrico y la urea se utilizaron los juegos de reactivos elaborados por la Empresa de Productos Biológicos Carlos J. Finlay y según las orientaciones que aparecen en los mismos. Los resultados para el ácido úrico se expresaron en mmol/l y para la urea en $\mu\text{mol/l}$.

Para la determinación de los triacilglicéridos séricos, se utilizó el método colorimétrico de la acetilacetona, adaptado por Eppendorf (6), mientras que el colesterol se determinó por el método de Pearson, referido por Colina Alemán, 1989 (7).

Se realizó análisis de la varianza para evaluar los cambios experimentados por las diferentes variables bioquímicas estudiadas en dependencia del estadio clínico de la enfermedad y el sexo. Se rechazó la hipótesis nula cuando $p < 0,05$.

Resultados

Los valores centrales (media \pm desviación estándar) encontrados para algunos productos del anabolismo de proteínas y lípidos estudiados en el grupo de individuos VIH negativos y en aquéllos con diferentes estadios de la infección por VIH, se presentan en los cuadros 1 y 2, respectivamente.

La comparación de las medias obtenidas a través de un análisis de la varianza mostró de manera general una variación significativa de la albúmina con relación al grupo clínico ($p < 0,05$), la cual corresponde a una disminución de dicha proteína en todos los estadios clínicos de la enfermedad al compararlos con el grupo control ($p < 0,05$), así como una disminución en el subgrupo IVC1 con relación a los estadios previos (II-III y IVC2) ($p < 0,05$).

Por su parte, las proteínas totales no sufrieron cambios significativos al comparar los valores

medios obtenidos entre los diferentes grupos de estudio ($p > 0,05$), aunque es de destacar que las mismas manifiestan una tendencia a aumentar en el grupo de enfermos, obteniéndose el nivel más alto de proteínas totales en la fase asintomática de la infección.

El estudio estadístico relacionado con la comparación de las medias por medio de un análisis de la varianza, no reveló variaciones significativas para el colesterol total en relación con el estadio clínico de la infección por VIH ($p > 0,05$), aunque sí se observaron valores medios ligeramente disminuidos en el grupo IV de la enfermedad con relación a los individuos seronegativos y seropositivos asintomáticos.

La comparación de las medias correspondientes a los triglicéridos demostró una variación significativa de los mismos con relación al grupo clínico ($p < 0,05$), corroborándose a través de la comparación intergrupos un aumento significativo en el estadio IV (grupos C y D) de la infección con relación al grupo control y a los infectados en fase asintomática ($p < 0,05$), sin sobrepasar este aumento el límite superior del rango normal establecido para adultos supuestamente sanos (0,35-1,7 mmol/l).

Nótese la gran similitud encontrada en los valores promedios de ambos componentes lipídicos en

Cuadro 1. Niveles séricos de proteínas con relación al estadio clínico de la infección por VIH.

Grupos	Proteínas totales (g/l)		Albúmina (g/l)	
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE
A	81,2	13,5	58,2	2,2
B	88,6	23,9	54,6	3,1
C	85,7	5,6	52,7	4,5
D	83,6	3,1	48,4	6,2

Cuadro 2. Niveles séricos de lípidos según estadio clínico de la infección por VIH.

Grupos	Triacilglicéridos (mmol/l)		Colesterol (mmol/l)	
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE
A	1,1	0,3	4,1	0,9
B	1,1	0,4	4,1	0,6
C	1,7	0,6	3,6	0,7
D	1,4	1,3	3,5	0,7

los seropositivos asintomáticos con relación a los controles seronegativos.

En el cuadro 3 aparecen representados los valores centrales (media \pm desviación estándar) obtenidos de manera general y por sexos, correspondientes a la urea, el ácido úrico y la creatinina como productos del catabolismo celular, para el grupo de individuos VIH negativos (grupo A) y los clasificados en los diferentes estadios clínicos de la infección (grupos B, C y D).

Al realizar la comparación de las medias a través de un análisis de la varianza, sin tener en cuenta el sexo y por sexo, en general no se encontraron cambios estadísticamente significativos ni para la urea ($p > 0,05$) ni para el ácido úrico ($p > 0,05$).

La creatinina fue el único producto del catabolismo celular estudiado que experimentó cambios significativos desde el punto de vista estadístico al realizar la comparación de las medias intergrupos ($p < 0,05$); estas variaciones de la creatinina corresponden a una disminución con significación estadística en todos los grupos clínicos de la infección por el VIH con relación a los individuos seronegativos ($p < 0,05$), sin encontrarse diferencias entre los valores medios de creatinina sérica correspondientes a los diferentes estadios clínicos de la enfermedad. El estudio de dicho catabolito por sexo demostró que la reducción de la creatinina corresponde específicamente al sexo masculino y,

fundamentalmente, a los pertenecientes tanto a la fase asintomática como al estadio más avanzado de la enfermedad con relación a los hombres seronegativos ($p < 0,05$).

Discusión

En la infección por el VIH se han descrito niveles séricos normales de proteínas totales, acompañados de una disminución significativa en la albúmina sérica y un aumento de las globulinas (8). Según los resultados encontrados en esta investigación, se puede inferir que la tendencia al aumento de las proteínas totales en los estadios II-III de la infección pudiera deberse a un incremento de las globulinas, más específicamente de la fracción gammaglobulina, debido a la respuesta inmunológica de tipo humoral en los estadios tempranos de la infección, en los que se ha informado una activación policlonal de los linfocitos B que trae como resultado una hipergammaglobulinemia también de tipo policlonal (1).

Se ha propuesto que en la reducción de la albúmina que aparece en estados de desnutrición proteico-energética, las infecciones concurrentes juegan un papel mediador; este argumento se basa en la evidencia de que infecciones experimentales solas causan una marcada disminución en la albúmina plasmática de adultos saludables (9).

Algunos investigadores plantean que la reducción de la albúmina en suero puede responder a una

Cuadro 3. Niveles séricos de algunos productos del catabolismo celular según sexo y estadio clínico de la infección por VIH.

Grupos		Total		Masculino		Femenino	
		n	DE	n	DE	n	DE
Urea (mmol/l)	A	3,5	1,1	3,9	1,2	2,5	0,2
	B	3,8	1,2	4,4	0,8	3,1	1,3
	C	3,2	0,9	2,8	0,6	3,3	1
	D	3,8	0,9	3,8	1,3	3,8	0,2
Ácido úrico (μ mol/l)	A	266,7	60,8	275,4	63,3	228,3	27,4
	B	221,9	64,1	248,2	69,3	191,3	44,9
	C	215,5	70,1	236,7	55,3	207,5	76,7
	D	245,3	144,5	280,7	93,2	198,3	28,1
Creatinina (μ mol/l)	A	88,9	11	91,1	8,9	73,8	5,9
	B	73,7	12	82,5	6,2	63,5	10,7
	C	73	11,6	86	5,2	66,1	9,2
	D	73,8	13,5	77,7	17,7	68,6	2,5

reacción mediada por citocinas como el TNF y la IL-6 (10), las cuales están elevadas en los pacientes con sida (11). Otros investigadores demostraron que, en respuesta a la administración exógena de la hormona del crecimiento (GH) recombinante, su acción sobre la síntesis de la albúmina disminuye con la severidad de la enfermedad (12). Por otra parte, en los individuos infectados por el VIH existe una deficiencia de la GH, puesto que la gp 120 del virus provoca un bloqueo endógeno del receptor del factor liberador de dicha hormona (13). De tal manera que la disminución en los niveles de la GH, conjunta-mente con su disminuida acción anabólica sobre la albúmina, puede influir determinantemente en la reducción de dicha proteína sérica en individuos infectados por el VIH.

A pesar de que la albúmina sérica en el grupo de individuos enfermos de todos los estadios se mueve en el rango normal, siendo además un indicador inespecífico de la infección por VIH, creemos importante su determinación frecuente en los pacientes seropositivos y, a la hora de analizar su variación, más que comparar dicha determinación con el rango normal establecido para adultos sanos e interpretarla como hipoalbuminemia o no, sería más importante comparar las variaciones que sufre dicha proteína longitudinalmente en un mismo individuo durante la historia de su enfermedad, ya que la albúmina en el presente estudio disminuyó significativamente en la fase asintomática con relación a los controles y sus niveles séricos bajan de manera significativa en la medida que avanza el estadio clínico de la infección.

Si bien los niveles bajos de colesterol total están asociados con una variedad de enfermedades no ateroscleróticas, la asociación del colesterol total con las enfermedades infecciosas se ha estudiado poco (8). En la infección por el VIH, las concentraciones de colesterol en sangre permanecen bajas durante todos los estadios clínicos de la enfermedad (14), unidos a niveles de LDL Y HDL significativamente reducidos en comparación con el grupo control sano (15).

La tendencia discreta a la disminución del colesterol, encontrada en el presente estudio para

el grupo IV de la enfermedad, pudiera justificarse por el reducido catabolismo de los triglicéridos en dicho estadio, en respuesta a un perfil alterado de citocinas (8), lo cual no garantiza el acetil coa necesario para la síntesis de dicha fracción lipídica.

Aunque los valores séricos de triglicéridos obtenidos en el estudio no permiten hablar de hipertrigliceridemia, estos resultados se acercan bastante a lo informado con relación a los cambios en los niveles de triglicéridos circulantes en la enfermedad por VIH (14). No se encontró variación entre los niveles séricos de triglicéridos en el grupo de pacientes asintomáticos con relación a los seronegativos, pero sí un aumento significativo de los mismos en los estadios IVC2 y IVC1 en comparación con los dos anteriores. Las concentraciones séricas normales de triglicéridos durante la fase asintomática de la enfermedad se pueden deber a que los niveles de citocinas responsables de su síntesis (IL-1, TNF, INFa) están más bajos que en el estadio IV (16).

Es posible explicar la elevación de los triglicéridos en el estadio IV debido a varios factores de tipo metabólico: la alta concentración de glicerol y la elevada síntesis de ácidos grasos garantizan los bloques de construcción para la síntesis de triglicéridos fundamentalmente a nivel del tejido hepático. Los triglicéridos hepáticos son precursores inmediatos de sus homólogos contenidos en las lipoproteínas plasmáticas de muy baja densidad (VLDL). La síntesis de triglicéridos en el hígado proporciona el estímulo inmediato para la formación y secreción de VLDL, las que aumentan su formación, además, por la llegada al hígado de ácidos grasos procedentes de la lipólisis en el tejido adiposo (17). Por otra parte, disminuye el catabolismo de los triglicéridos en plasma por reducción en la actividad de la lipasa lipoproteica a consecuencia del aumento de determinadas citocinas (8).

Estos cambios metabólicos relacionados con los triglicéridos en los pacientes con sida desencadenan un ciclo inútil con los ácidos grasos, los cuales son movilizados del tejido adiposo y llevados al hígado, no para ser oxidados, como normalmente ocurre, sino para

ser re-esterificados y secretados como VLDL, aumentando los niveles plasmáticos de dicha lipoproteína y de su fracción lipídica más abundante: los triglicéridos (18).

Según estos resultados, los cambios más importantes de los componentes lipídicos estudiados aparecen en el grupo de pacientes clasificados en el estadio considerado clínicamente como sida menor o IVC2, en el que ocurrió la primera disminución importante del colesterol y el mayor aumento de los triglicéridos. Lo anterior permite sugerir que la disminución del colesterol total sérico por debajo del límite inferior y el aumento de los triglicéridos a valores al menos cercanos al límite superior de los rangos normales establecidos para adultos sanos, pudieran ser considerados como indicadores lipídicos asociados al inicio de las manifestaciones clínicas del sida.

La creatinina es el producto del catabolismo de la fosfocreatina muscular; su nivel sérico no varía ni con el ejercicio ni la dieta. Los individuos con gran masa muscular tienen niveles séricos de creatinina superiores a los que tienen una menor cantidad de músculo, siendo los valores en hombres ligeramente superiores a los de las mujeres (19). Esta variación según el sexo se hizo evidente en el presente estudio.

Los resultados relacionados con la creatinina, pudieran sugerir que, en estadios tempranos de la infección, el VIH provoca pérdida subclínica de proteínas en determinados músculos, no detectable aún por indicadores antropométricos, pero sí por dicha determinación bioquímica, por lo que se pudiera inferir que la creatinina es un indicador que se modifica precozmente ante los cambios metabólicos que ocurren en el tejido muscular de los individuos infectados por el VIH y pudiera valorarse su posible papel en el diagnóstico de estados marginales o subclínicos de desnutrición.

Referencias

1. **Velásquez G, Gómez RD.** Fundamentos de Medicina. SIDA: enfoque Integral. Segunda Edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1996.
2. **Hermelo M, Amador M.** Métodos para la evaluación de la composición corporal en humanos. Indicadores bioquímicos para la evaluación del estado de nutrición. INHA. Ciudad de la Habana, Cuba; 1996. p.81-117.
3. **CDC.** Classification system for human T Lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy-associated virus infections. *Ann Intern Med* 1987;105:234-7.
4. **CIOMS, OMS.** Normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos. Washington, D.C.: OPS; 1996.
5. **Ospina S, Estrada S.** Medidas de bioseguridad y SIDA. En: Fundamentos de edicina. SIDA: enfoque Integral. Segunda Edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1996. p.377-83.
6. **Faragé F.** Simple and economic method for the determination of the serum triglycerides comparing the method of acethylacetone adapted for Eppendorf microliter. *Lab Diagnostics* 1978;IV:2.
7. **Colina JA.** Lípidos. En: Moreno ME, editor. Laboratorio. La Habana (Cuba): Pueblo y Educación; 1989. p.333-9.
8. **Míguez MJ, Baum MK, Posner GS.** Nutrición e inmunidad en VIH/SIDA. Bogotá (Colombia): Asociación Colombiana de Infectología; 1996. p.14-8.
9. **Morlese JF, Forrester T, Badaloo A, et al.** Albumin kinetics in edematous and non edematous protein-energy malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1996;64: 952-9.
10. **Bologa RM, Levine DM, Parker TS, et al.** Interleukin-6 predicts hipoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107-14.
11. **Sinicco A, Bigliano A, Sciandra M.** Cytokine network and acute primary HIV-1 infection. *Blood* 2000;95:3191-8.
12. **McNurlan MA, Garlick PJ, Frost RA, et al.** Albumin synthesis and bone collagen formation in human immunodeficiency virus-positive subjects: differential effects of growth hormone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3050-5.
13. **Mulrone SE, McDonnell KL, Pert CB, et al.** HIV gp 120 inhibits the somatotropic axis: a possible GH-releasing hormone receptor mechanism for the pathogenesis of AIDS wasting. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998;95:1927-32.
14. **Núñez EA, Christeff N.** Steroid hormone, cytokine, lipid and metabolic disturbances in HIV infection. *Clinical Endocrinol Metabolism* 1994;8:803-24.
15. **Sposito AC, Caramelli B, Sartori AM, et al.** The lipoprotein profile in HIV infected patients. *Braz J Infect Dis* 1997;1:275-83.
16. **Garcia-Lorda P, Serrano P, Jimenez-Exposito MJ, et al.** Cytokine-driven inflammatory response is associated with the hypermetabolism of AIDS patients with opportunistic infections. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:317-22.

17. **Ducobu J, Payen MC.** Lipids and AIDS. Rev Med Brux 2000;21:11-7.
18. **Mayes PA.** Transporte y almacenamiento de lípidos. En: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editores. Bioquímica de Harper. 13ª edición. México: Manual Moderno, S.A. 1994; p.289-367.
19. **Wilmann FK.** Interpretación de las pruebas de laboratorio. ed Revolucionaria. Ciudad de la Habana: Serrano Bonell RJ; 1989. p.259-97.