

Perfil de lípidos en contactos convivientes de pacientes con tuberculosis pulmonar

Carlos
Pérez-Guzmán,¹
Mario H. Vargas,²
César Salas-Mártir,²
Teresa
Trejo-Santacruz,²
Carlos
Gallegos-Discua,²
Francisco
Flores-López²

¹Unidad Médica de Atención Ambulatoria, Instituto Mexicano del Seguro Social. Coordinación de Investigación, Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes, Aguascalientes
²Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Distrito Federal, México

Comunicación con:
Mario H. Vargas.
Tel: (55) 5627 6900, extensión 22289.
Fax: (55) 5665 4623.
Correo electrónico:
mhvargasb@yahoo.com.mx

RESUMEN

Introducción: recientemente se ha especulado que la hipocolesterolemia podría ser un factor de riesgo para desarrollar tuberculosis pulmonar. Si bien los pacientes con tuberculosis pulmonar suelen tener niveles de colesterol total más bajos que la población general, es difícil determinar si ésta última ha tenido exposición reciente a *Mycobacterium tuberculosis*.

Objetivo: evaluar niveles de lípidos séricos en sujetos expuestos a micobacterias.

Material y métodos: estudiamos 25 pacientes con tuberculosis pulmonar y 44 sujetos contactos que cohabitaban con ellos y comparamos sus perfiles de lípidos.

Resultados: encontramos que las concentraciones de colesterol total, LDL y triglicéridos aumentaban con la edad en los contactos, pero no en los pacientes con tuberculosis pulmonar, alcanzando diferencias estadísticamente significativas en las líneas de regresión (edad *versus* nivel de lípidos). El análisis de regresión lineal múltiple confirmó que ser contacto se asociaba a mayores niveles de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos.

Conclusiones: el perfil de lípidos es diferente en pacientes con tuberculosis pulmonar, en comparación con sus contactos convivientes, lo que apoya la posibilidad de que el nivel bajo de colesterol sea un factor de riesgo para desarrollar tuberculosis pulmonar.

SUMMARY

Background: we have recently published the hypothesis that hypocholesterolemia might be a risk factor for the development of pulmonary tuberculosis. In this sense, albeit patients with pulmonary tuberculosis often have total cholesterol levels lower than the general population, it is not known if the latter have had a recent exposure to *Mycobacterium tuberculosis*.

Objective: to evaluate serum lipids in subjects exposed to mycobacteria.

Methods: we studied 25 pulmonary tuberculosis patients and 44 household contacts, and compared their serum lipid profile.

Results: We found that total cholesterol, LDL and triglycerides concentrations increased with age in contacts but not in pulmonary tuberculosis patients, with statistically significant differences in regression lines (age *versus* lipid level). Multiple linear regression analysis confirmed that being a household contact was associated with higher levels of total cholesterol, LDL, HDL and triglycerides.

Conclusions: We conclude that lipid profile differed between pulmonary tuberculosis patients and their household contacts, thus supporting that low cholesterol levels might be a risk factor for developing pulmonary tuberculosis.

Palabras clave

- ✓ *Mycobacterium tuberculosis*
- ✓ tuberculosis pulmonar
- ✓ triglicéridos
- ✓ dislipidemias

Key words

- ✓ *Mycobacterium tuberculosis*
- ✓ pulmonary tuberculosis
- ✓ triglycerides
- ✓ dislipidemias

Recibido: 9 de noviembre de 2006

Aceptado: 8 de mayo de 2007

Introducción

A través de los años se han descrito condiciones muy diversas que parecen favorecer el desarrollo de la tuberculosis pulmonar. Entre estas condiciones o factores de riesgo se incluyen desnutrición, vejez, neoplasias, diabetes mellitus, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, insuficiencia renal crónica, drogadicción y antecedente de gastrectomía, entre otros.¹⁻⁴ Sin embargo, en la mayoría de estas condiciones no queda claro el mecanismo por el cual se produce esa mayor susceptibilidad para desarrollar la enfermedad. La hipocolesterolemia es un hallazgo común en las diferentes formas de tuberculosis pleuropulmonar,⁵⁻¹⁰ y se ha encontrado que concentraciones séricas de colesterol total menores de 90 mg/dL se asocian a muerte en pacientes con tuberculosis miliar.¹¹

Desafortunadamente, el diseño de estos estudios no puede revelar si la hipocolesterolemia es una consecuencia de la enfermedad o un factor que la favorece. Recientemente, mediante un estudio clínico aleatorizado en pacientes hospitalizados con tuberculosis pulmonar (casos nuevos), demostramos que durante la fase intensiva del tratamiento antituberculoso una dieta rica en colesterol aceleró notablemente la negativización bacteriológica del esputo.¹² Este último resultado, aunado a los estudios clínicos y epidemiológicos, así como a diversas investigaciones *in vitro* que muestran que el colesterol es una molécula importante para el buen desarrollo inmunológico,¹³⁻¹⁷ nos permitió postular que la hipocolesterolemia es un factor que favorece la evolución de la enfermedad.¹⁸

Si esto fuera así, los estudios que muestran niveles bajos de colesterol sérico en pacientes con tuberculosis comparados con sujetos portadores de otras enfermedades⁵⁻⁹ o con la población general,¹⁰ podrían sugerir que entre las personas expuestas a *Mycobacterium tuberculosis* aquellas con hipocolesterolemia tienen más posibilidades de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, al igual que con cualquier enfermedad infecciosa, un factor de riesgo sólo cobrará importancia si el sujeto tiene contacto con el agente infeccioso. En este sentido, aunque los pacientes con tuberculosis suelen tener niveles de colesterol total más bajos que la población

general, se desconoce si estos últimos han tenido exposición reciente a la micobacteria.

Por lo anterior, en el presente estudio decidimos evaluar el perfil de lípidos de pacientes con tuberculosis pulmonar y compararlo con el de sujetos igualmente expuestos a la micobacteria y con condiciones ambientales similares, pero sin manifestaciones de enfermedad, tal como ocurre con los contactos convivientes.

Material y métodos

Para el presente estudio incluimos a los contactos de cuatro pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Definimos como contacto al sujeto que cohabitaba con un paciente tuberculoso pulmonar en el mismo domicilio al menos durante seis horas al día desde que el paciente había manifestado los primeros síntomas. El grupo de pacientes con tuberculosis pulmonar estuvo compuesto por los cuatro casos mencionados, más 21 con tuberculosis pulmonar (con los mismos criterios de selección) incluidos en un estudio previo.¹² Todos pertenecían a la categoría I de la Organización Mundial de la Salud, clase 3 de la ATS,^{19,20} lo que implica que eran casos nuevos de tuberculosis pulmonar, nunca tratados y con expulsión de micobacterias en el esputo. En todos el diagnóstico bacteriológico se efectuó mediante baciloscopia y cultivo (ESP *culture system II*; *AccuMed International*; *Westlake, OH*).

Mediante evaluación clínica, radiografías de tórax y baciloscopia de esputo, se descartó que los contactos tuvieran enfermedad pulmonar. Se corroboró que después de al menos un año de seguimiento, los contactos se mantuvieran libres de síntomas sugestivos de tuberculosis pulmonar. Tanto en los pacientes como en los contactos se descartó diabetes mellitus e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, mediante glucemia en ayuno y prueba de ELISA, respectivamente. Se obtuvo una muestra de sangre en ayuno de una vena periférica para determinar colesterol total, lipoproteínas de alta (HDL) y baja densidad (LDL) y triglicéridos, medidos en un espectrofotómetro automatizado (Hitachi 912 Autoanalyzer, Roche Boehringer, Mannheim, Alemania). No se evaluaron otros

parámetros del estado nutricional ni los hábitos dietéticos o la práctica de ejercicio. El protocolo fue aprobado por los comités científicos y bioético del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Para el desarrollo del estudio todos los sujetos o sus tutores legales firmaron una hoja de consentimiento informado.

Las diferencias entre los grupos fueron evaluadas mediante *t* de Student o *U* de Mann-Whitney, de acuerdo a si las variables seguían o no una distribución normal, respectivamente. Las diferencias en las líneas de regresión de la edad *versus* niveles de lípidos se evaluaron mediante análisis de covarianza. Además, la influencia de tres variables (edad, sexo, y ser contacto o paciente) sobre los niveles de cada uno de los lípidos se evaluó mediante regresión lineal múltiple. La significancia estadística se fijó a un valor de $p < 0.05$ bimarginal.

Resultados

Se estudiaron 44 contactos (57 % mujeres) y 25 pacientes con tuberculosis pulmonar (60 % mujeres). En los pacientes tuberculosos, el tiempo de evolución de los síntomas desde el inicio hasta el momento del diagnóstico, equivalente al tiempo de exposición de los contactos con la micobacteria, varió de tres a 12 semanas (mediana de seis semanas). Los pacientes con tuberculosis fueron de mayor edad (40 [17-62] años) que los contactos (15.5 [2-80] años, $p < 0.001$). Como grupo, los pacientes tuvieron niveles menores de colesterol total (145.8 ± 7.1 *versus* 184.3 ± 5.4 mg/dL de los contactos, $p < 0.0001$), LDL (88.9 ± 6.6 *versus* 114 ± 4.5 mg/dL, $p < 0.01$), y HDL (39.5 ± 2.2 *versus* 53.3 ± 1.8 mg/dL, $p < 0.0001$), pero no se observó diferencia en la concentración de triglicéridos (112.4 ± 9.4 *versus* 133.9 ± 15.2 mg/dL, $p = 0.32$).

Después de graficar la edad *versus* concentraciones de lípidos (figura 1), fue aparente que las concentraciones de colesterol total, LDL y triglicéridos aumentaron con la edad en los contactos, no así en los pacientes con tuberculosis. El análisis de covarianza corroboró que las líneas de regresión fueron diferentes entre los grupos respecto al colesterol total y LDL (pendientes) y HDL (interceptos) (cuadro I). De la misma forma, el análisis de regresión lineal múltiple con-

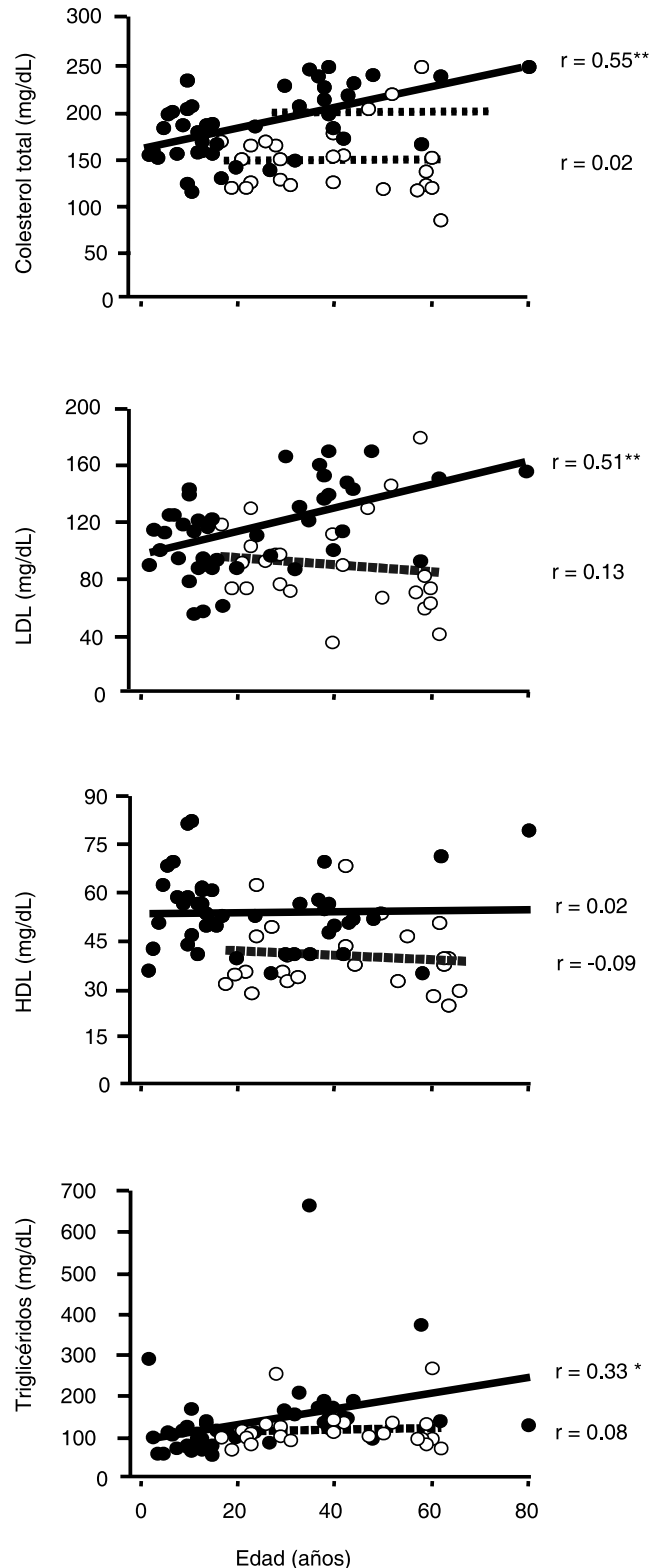


Figura 1. Regresión de la concentración de lípidos séricos de acuerdo con la edad, tanto en pacientes con tuberculosis pulmonar (○) como en contactos sanos (●). Los valores del coeficiente de correlación (r) asociado se muestra a la derecha de cada línea de regresión. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Cuadro I
Diferencias en las líneas de regresión (pendientes e interceptos) entre pacientes con tuberculosis pulmonar y contactos convivientes

Regresión de edad <i>versus</i>	Pacientes con tuberculosis pulmonar (n = 25)		Contactos convivientes (n = 44)	
	Pendiente	Intercepto	Pendiente	Intercepto
Colesterol	0.04*	144.13	1.10	157.89
LDL	-0.26*	98.92	0.83	93.93
HDL	-0.06	42.08**	0.01	52.94
Triglicéridos	0.23	103.32	1.87	88.85

*p < 0.05 y **p < 0.001, respecto a los contactos (análisis de covarianza para diferencias en pendientes e interceptos)

firmó que los niveles de lípidos se incrementaron con la edad (excepto HDL), y demostró que ser un sujeto contacto se asociaba a mayores niveles de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos en comparación con ser enfermo de tuberculosis pulmonar (cuadro II).

Discusión

Nuestros resultados muestran que los pacientes con tuberculosis pulmonar tienen un perfil sérico de lípidos diferente al de los contactos convivientes, que indudablemente estuvieron expuestos a *Mycobacterium tuberculosis* (las mismas cepas que causaron manifestaciones clínicas en pacientes)

y que, sin embargo, no desarrollaron la enfermedad. Pudimos corroborar a través de entrevistas telefónicas, que al menos un año después del análisis todos los contactos permanecían sin síntomas sugestivos de tuberculosis.

Investigadores de la Organización Mundial de la Salud han calculado que alrededor de una tercera parte de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*.²¹ Sin embargo, se estima que solo una pequeña proporción (cerca de 10 % de quienes no reciben quimioterapia preventiva) tendrá manifestaciones clínicas de tuberculosis.²² Este simple hecho sugiere que la mayoría de los seres humanos cuenta con mecanismos eficientes para evitar la enfermedad y que, por el contrario, existe un cierto grupo de sujetos con uno o más factores específicos que los predispone al desarrollo de la misma.

En fecha reciente propusimos la hipótesis de que la disminución del colesterol podría ser uno de estos factores.¹⁸ Entre los argumentos que apoyan esta teoría está que una mezcla heterogénea de diversas condiciones tales como desnutrición, vejez, antecedente de gastrectomía, drogadicción endovenosa, cáncer, insuficiencia renal crónica, sarampión y enfermedad celíaca, consideradas factores de riesgo para desarrollar tuberculosis,^{1-4,23} se acompañan de niveles bajos de colesterol sérico total.²⁴⁻³²

Otros dos importantes factores de riesgo para tuberculosis son la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la diabetes mellitus. Se ha sugerido que la primera predispone al de-

Cuadro II
Coefficientes β estandarizados de las variables incluidas en el modelo de regresión lineal múltiple

	Variables independientes		
	Sexo (hombre:mujer)	Edad (años)	Condición (CTO:TBP)
Colesterol total (mg/dL)	—	0.37	-0.62
LDL (mg/dL)	—	0.29	-0.49
HDL (mg/dL)	—	—	-0.50
Triglicéridos (mg/dL)	—	0.30	-0.25

CTO = contacto conviviente, TBP = tuberculosis pulmonar, — variable carente de influencia en el modelo de regresión para predecir cada una de las variables dependientes

sarrollo de tuberculosis debido a las profundas alteraciones que origina específicamente en el sistema inmunológico, pero se conoce también que esta condición suele acompañarse de hipocolesterolemia, misma que es revertida por el tratamiento antirretroviral.³³ Por otro lado, aunque la mayoría de los pacientes diabéticos suele tener dislipidemia con niveles elevados de colesterol total, esto no ocurre en los enfermos que desarrollan tuberculosis pulmonar, ya que en ellos el hallazgo predominante es la disminución de la concentración sérica de colesterol total.¹⁰ Así, independientemente de cualquier mecanismo específico que aumente la susceptibilidad a la micobacteria, la hipocolesterolemia podría ser una vía final común a través de la cual todas estas condiciones favorecen el desarrollo de tuberculosis pulmonar.

En este sentido, en el presente trabajo las diferencias del perfil de lípidos en ambos grupos, con una relativamente menor concentración de colesterol total, LDL y triglicéridos en los enfermos de tuberculosis, en comparación con sus contactos, permiten sugerir que estos elementos podrían desempeñar algún papel en la patogénesis de la tuberculosis pulmonar, mismo que debe ser estudiado con más detalle.

Referencias

1. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases; 1999.
2. Barnes PF, Barrows SA. Tuberculosis in the 1990s. *Ann Intern Med* 1993;119: 400-410.
3. World Health Organization. TB—a global emergency. WHO report on the tuberculosis epidemic, 1994. Publication No. WHO/TB/94.177, 1994.
4. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:679-691.
5. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, et al. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992;86:1046-1060.
6. Taylor GO, Bamgboye AE. Serum cholesterol and diseases in Nigerians. *Am J Clin Nutr* 1979;32: 2540-2545.
7. Harris T, Feldman JJ, Kleinman JC, Ettinger WH Jr, Makuc DM, Schatzkin AG. The low cholesterol-mortality association in a national cohort. *J Clin Epidemiol* 1992;45:595-601.
8. Kozarevic D, McGee D, Vojvodic N, Gordon T, Racic Z, Zukel W, et al. Serum cholesterol and mortality: The Yugoslavia Cardiovascular Disease Study. *Am J Epidemiol* 1981;114:21-28.
9. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol and mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992;267:70-76.
10. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. La hipocolesterolemia: un hallazgo frecuente que se asocia a la tuberculosis. *Rev Inst Nac Enf Respir* 2002;15:7-11.
11. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. Tuberculosis miliar en tuberculosis de reactivación. Informe de 36 pacientes y comparación con las formas puras. *Rev Inst Nac Enf Respir* 1999;12:19-28.
12. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Quiñónez F, Bazavilvazo N, Aguilar A, the INER Tuberculosis Outpatient Service Team. A cholesterol-rich diet accelerates bacteriologic sterilization in pulmonary tuberculosis. *Chest* 2005;127:643-651.
13. Matko J, Bodnar A, Vereb G, Bene L, Vamosi G, Szentesi G, et al. GPI-microdomains (membrane rafts) and signaling of the multi-chain interleukin-2 receptor in human lymphoma/leukemia T cell lines. *Eur J Biochem* 2002;269:1199-1208.
14. Marwali MR, MacLeod MA, Muzia DN, Takei F. Lipid rafts mediate association of LFA-1 and CD3 and formation of the immunological synapse of CTL. *J Immunol* 2004;173:2960-2967.
15. Walch M, Eppler E, Dumrese C, Barman H, Groscurth P, Ziegler U. Uptake of granulysin via lipid rafts leads to lysis of intracellular *Listeria innocua*. *J Immunol* 2005;174:4220-4227.
16. Schaible UE, Winau F, Sieling PA, Fischer K, Collins HL, Hagens K, et al. Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis. *Nat Med* 2003;9:1039-1046.
17. Gatfield J, Pieters J. Essential role for cholesterol in entry of mycobacteria into macrophages. *Science* 2000;288:1647-1650.
18. Pérez-Guzmán C, Vargas MH. Hypocolesterolemia: a major risk factor for developing pulmonary tuberculosis? *Med Hypotheses* 2006;66:1227-1230.

19. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. WHO/TB/97.220. Geneva: WHO; 1997.
20. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-1374.
21. Sudre P, Dam GT, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull World Health Org* 1992;70:149-159.
22. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-1395.
23. Ludvigsson JF, Wahlstrom J, Grunewald J, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and risk of tuberculosis: a population based cohort study. *Thorax* 2007;62:23-28.
24. Bonnefoy M, Abidi H, Jauffret M, Garcia I, Surrace JP, Drai J. Hypocholesterolemia in hospitalized elderly: relations with inflammatory and nutritional status. *Rev Med Interne* 2002;23:991-998.
25. Saito N, Doi Y, Aomi H, Nagatomo H, Nakajima I, Murata T, et al. Extreme decrease of serum total cholesterol and other lipid levels in elderly inpatients. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1998;35:389-395.
26. Yagi T, Yamagishi E, Sasaki Y, Itakura M, Fujikawa A, Kuga M, et al. A study on cases developed pulmonary tuberculosis after receiving gastrectomy. *Kekkaku* 2004;79:355-359.
27. Maccari S, Bassi C, Zanoni P, Plancher AC. Plasma cholesterol and triglycerides in heroin addicts. *Drug Alcohol Depend* 1991;29:183-187.
28. Aixala M, Sarandria CN, Speroni JG. Hypocholesterolemia in hematologic neoplasms. *Sangre* 1997;42:7-10.
29. Siemianowicz K, Gminski J, Stajszczyk M, Wojakowski W, Goss M, Machalski M, et al. Serum total cholesterol and triglycerides levels in patients with lung cancer. *Int J Mol Med* 2000;5:201-205.
30. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1887-1893.
31. Viikari J, Ruuskanen O, Salmi T, Halonen P. Effect of measles and measles vaccine on serum-cholesterol. *Lancet* 1979;1(8111):326.
32. Ciacci C, Cirillo M, Giorgetti G, Alfinito F, Franchi A, Mazzetti di Pietralata M, et al. Low plasma cholesterol: a correlate of nondiagnosed celiac disease in adults with hypochromic anemia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1888-1891.
33. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, et al. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med* 1993;94:515-519. 