

Micronutrientes en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y su relación con la respuesta inflamatoria

María Jesús Jiménez-Expósito^{a,b}, Mònica Bulló Bonet^a, Carlos Alonso-Villaverde^b, Pilar Serrano^c, Pilar García-Lorda^a, Pedro Pablo García-Luna^c, Lluís Masana^b y Jordi Salas-Salvadó^{a,b}

^aUnidad de Nutrición Humana. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Sant Joan. Reus. Tarragona.

^cUnidad de Nutrición clínica y dietética. Servicio de Medicina Interna.

Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

FUNDAMENTO: Describir las concentraciones séricas de ciertas vitaminas y micronutrientes relacionados con la respuesta inmunitaria y el sistema antioxidante, en una población de individuos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y determinar su relación con la respuesta inflamatoria.

PACIENTES Y MÉTODO: Se incluyó a 86 individuos con infección por el VIH documentada; divididos en tres grupos (VIH-positivos asintomáticos; sida sin infección oportunista y sida con infección oportunista activa), que fueron comparados con un grupo control. Se determinaron los valores plasmáticos de vitamina A, vitamina E, cobre y zinc, así como parámetros inflamatorios. En todos los pacientes se realizaron pruebas de absorción de grasas e hidratos de carbono.

RESULTADOS: Se detectaron valores inferiores a los intervalos de referencia de vitamina A y E en el 36,4 y el 14,3% de los pacientes, respectivamente, y en ninguno de los controles. La prevalencia del déficit de vitamina A aumentó con la gravedad de la enfermedad. La prevalencia de pacientes con concentraciones de cobre por debajo de los intervalos de referencia fue inferior a la de los sujetos controles. Los individuos con sida e infección oportunista activa presentaron concentraciones de vitamina A significativamente inferiores ($p < 0,001$) y superiores de cobre ($p < 0,0001$). Tanto las concentraciones de vitamina A como las de cobre se correlacionaron con diversos parámetros inflamatorios.

CONCLUSIONES: Los déficit de micronutrientes son prevalentes en individuos con infección por el VIH desde estadios iniciales de la enfermedad. La disminución de la vitamina A y el aumento del cobre se correlacionan significativamente con parámetros inflamatorios, lo que sugiere que sus concentraciones plasmáticas podrían responder más a la situación de inflamación que al propio estado nutricional.

Palabras clave: Vitaminas. Oligoelementos. Respuesta inflamatoria. Infección. VIH.

Micronutrients in HIV-infection and the relationship with the inflammatory response

BACKGROUND: Our aim was to measure the plasma concentrations of various vitamins and micronutrients involved in the immune response and antioxidant systems of an HIV+ population and to determine how they are related to the inflammatory response.

PATIENTS AND METHOD: We studied 86 subjects with known HIV-infection who were divided into three groups (asymptomatic HIV+; AIDS without opportunistic infection; and AIDS with active opportunistic infection) which were compared with a control group. Serum concentrations of vitamin A, vitamin E, copper and zinc were measured, as well as several inflammatory parameters. Absorption tests for fat and sugar were performed in all patients.

RESULTS: Serum vitamin A and E levels were below the reference range in 36.4% and 14.3% patients, respectively, but not in controls subjects. The prevalence of vitamin A deficiency increased with the severity of the disease. Fewer patients than controls had values below the reference range regarding serum copper. AIDS patients with active opportunistic infection showed significantly lower serum concentrations of vitamin A ($p < 0,001$) and significantly higher serum concentrations of copper ($p < 0,0001$). Both serum concentrations of vitamin A and copper were correlated with various inflammatory parameters.

CONCLUSIONS: Micronutrient deficiencies are prevalent in HIV-infected patients including asymptomatic patients. Vitamin A and copper were significantly correlated with inflammatory parameters, suggesting that their serum concentrations have more to do with the inflammatory response than with the nutritional status.

Key words: Vitamins. Oligoelements. Inflammatory response. HIV-infection.

Correspondencia: Dr. Jordi Salas-Salvadó.

Unitat de Nutrició Humana. Facultat de Medicina y Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili. C/Sant Llorenç, 21. 43201 Reus. Tarragona. España.

Correo electrónico: jss@fmcs.urv.es

Recibido el 10-4-2002; aceptado para su publicación el 19-9-2002.



Los trastornos nutricionales son una complicación común en el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁻³, cuya importancia se mantiene a pesar de la introducción de nuevos tratamientos antirretrovirales que han contribuido a un mejor control de la enfermedad.

El estado nutricional se ha implicado como cofactor capaz de modificar la progresión de la infección^{1,4-6}. En primer lugar, es ampliamente conocido que la deficiencia de determinados micronutrientes contribuye a alterar el correcto funcionamiento del sistema inmunitario⁷⁻⁹. En segundo lugar, diferentes estudios han puesto de manifiesto la participación de ciertos nutrientes en el mantenimiento de un correcto equilibrio prooxidante-antioxidante, cuya alteración conduciría a un incremento del estrés oxidativo, implicado en la patogénesis de diferentes procesos en el curso de la infección por el VIH¹⁰⁻¹³, tales como incremento de la replicación viral, activación de la respuesta inflamatoria mediada por citocinas, disminución de la proliferación celular inmunitaria, aumento de la apoptosis y pérdida de peso crónica. Diversos estudios en individuos con infección por el VIH, incluso asintomáticos, muestran una variable prevalencia de deficiencias de vitaminas y oligoelementos, cuya etiopatogenia, aunque no claramente establecida, incluye alteraciones en la ingesta, malabsorción y/o aumento del gasto energético. El objetivo del presente estudio es describir los niveles séricos de ciertos micronutrientes relacionados con la respuesta inmunitaria y el sistema antioxidante en una población de individuos con infección por el VIH, y determinar su relación con la respuesta inflamatoria, estrechamente ligada al aumento del estrés oxidativo.

Pacientes y método

Pacientes

Se estudió a un total de 86 individuos con infección por el VIH, 66 varones y 20 mujeres, de edades comprendidas entre 24 y 65 años (media, 33,9 años), procedentes de consultas externas del Hospital Sant Joan

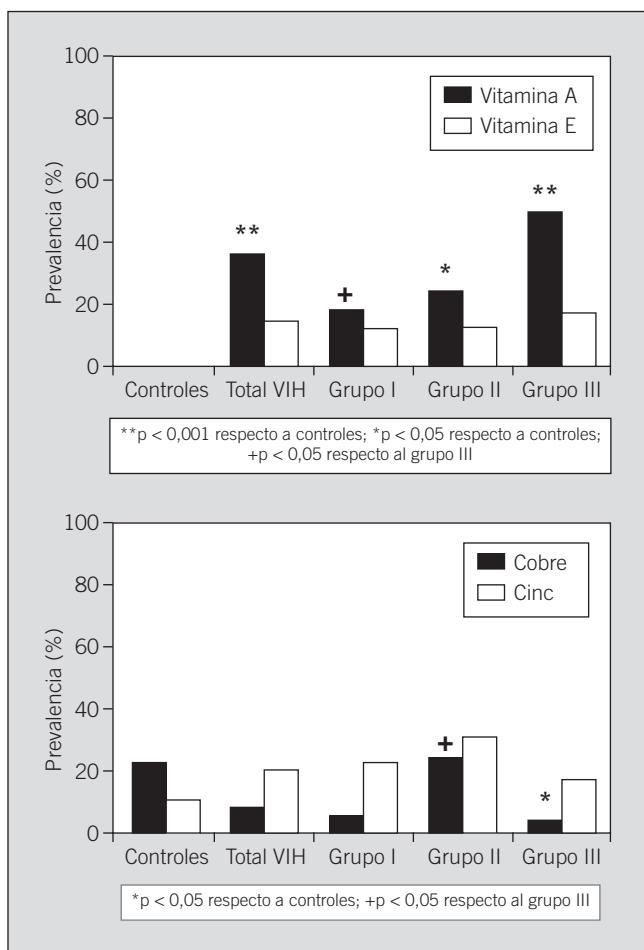


Fig. 1. Prevalencia de déficit de vitaminas liposolubles y oligoelementos.

de Reus y el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. Todos los sujetos mostraban serología positiva frente al VIH (técnicas de enzimoinmunoanálisis ELISA y Western-blot). Se consideró criterio de exclusión la presencia de vómitos, gran consumo de alcohol e insuficiencias hepática y renal. Ninguno de nuestros pacientes tomaba suplementos nutricionales que interfiriesen con las concentraciones de los micronutrientes determinados. Un total de 55 individuos (82%) tomaba tratamiento antirretroviral según protocolos vigentes; 18 de ellos recibían terapia triple. Un grupo de 19 individuos sanos fue utilizado como grupo control. Los individuos con infección por el VIH fueron divididos en tres grupos en función del estadio evolutivo de la enfermedad, de acuerdo con los criterios establecidos por los Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC): grupo I ($n = 17$), individuos VIH positivos asintomáticos; grupo II ($n = 17$), individuos VIH-positivos con enfermedad definitiva de sida sin infección oportunista activa; y grupo III ($n = 52$), individuos con enfermedad definitiva de sida e infección oportunista activa en el momento del estudio.

El estudio fue aprobado por los respectivos comités éticos y los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado.

Método

Se determinaron el peso y la talla de todos los individuos, calculándose el índice de masa corporal (IMC). Se registró la pérdida de peso objetivada en los últimos 3 meses, según los datos obtenidos a partir de la historia clínica.

Se practicaron extracciones sanguíneas, tras 12 h de ayuno, en condiciones estandarizadas. Se utilizó la citometría de flujo para cuantificar el número de linfocitos CD4+ circulantes (FacsScan; Becton-Dickinson, San José, California, EE.UU.). La concentración plasmática de ARN VIH-1 (carga viral) se cuantificó mediante re-

acción en cadena de la polimerasa y posterior secuenciación (AMPLICOR HIV-1 MONITOR™ Test, Roche, Branchburg, New Jersey, EE.UU.). El límite de detección fue de 200 copias/ml y los resultados fueron expresados como logaritmo de carga viral en copias/ml. Las concentraciones plasmáticas de vitaminas A y E fueron determinadas mediante análisis de cromatografía líquida de acuerdo con el método de Bieri et al.¹⁴. Las concentraciones séricas de cobre (Cu) y zinc (Zn) se determinaron mediante espectrometría de absorción atómica. Se desconocen las concentraciones de Zn en un individuo VIH-positivo y 2 sujetos controles, y los de Cu en 2 individuos VIH-positivos y 2 sujetos controles por falta de muestra. Por el mismo motivo se desconocen las concentraciones de vitaminas en 9 pacientes. Se consideró deficiencia de micronutrientes cuando las concentraciones se situa-

ban por debajo del límite inferior del intervalo de referencia (menos de 500 µg/l para la vitamina A; menos de 5 µg/ml para la vitamina E; menos de 0,79 mg/l en varones y menos de 0,84 mg/l en mujeres para Cu y menos de 0,69 mg/l para Zn).

Las concentraciones séricas de albúmina, ferritina, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno fueron medidas mediante técnicas estándar en nuestro laboratorio. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de citocinas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interferón alfa (INF-α), interleucina-6 (IL-6) y receptor soluble-1 del TNF (sTNF-R1) mediante técnica de enzimoinmunoanálisis. Los límites de sensibilidad se situaron en 0,25; 0,15; 0,05 y 50 pg/ml, respectivamente. Los valores de IL-6 sólo fueron determinados en individuos del grupo III. El sTNF-R1 se determinó en todos los pacientes del grupo III y sólo en 9 pacientes del grupo II. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado y en un único laboratorio.

Se determinó la malabsorción de grasas e hidratos de carbono mediante pruebas de absorción (test del aliento de la trioleína marcada y test de sobrecarga oral de xilosa), según método previamente descrito por nuestro grupo¹⁵. Se consideró malabsorción el hallazgo de alteraciones en una o ambas pruebas.

Análisis estadístico

La información obtenida fue informatizada en una base de datos, que fue analizada con ayuda del paquete estadístico SPSS/PC. Los resultados obtenidos del análisis descriptivo se expresaron como valores medios acompañados de la desviación estándar, X (DE). Se aplicó la prueba de la χ^2 o test exacto de Fisher para la comparación de variables cualitativas. Las comparaciones de medias entre grupos se realizaron mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Las correlaciones fueron determinadas aplicando el coeficiente de Pearson. El nivel de significación estadística se situó para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Las características generales de los individuos estudiados aparecen reflejadas en la tabla 1, en la que se observa que los grupos eran homogéneos en cuanto a edad y distribución por sexos. De los 86 individuos con infección por el VIH estudiados, el 36,4 y el 14,3% presentaban valores inferiores a los rangos de referencia para vitaminas A y E, respectivamente. Considerando la distribución en función del estadio evolutivo, la prevalencia del déficit de vitamina A aumentaba progresivamente desde los estadios iniciales hasta fases más avanzadas de la enfermedad (fig. 1): 17,6% para el grupo I; 23,5% para el grupo II, y 48,8% para el

TABLA 1

Características generales de la población estudiada

	Grupo I (n=17)	Grupo II (n=17)	Grupo III (n=52)	Control (n=19)
Sexo				
varones	13	11	42	14
mujeres	4	6	10	5
Edad, años	34,88 (9,08)	34,71 (9,66)	33,46 (5,53)	33,21 (4,16)
IMC	21,50 (3,47) ^{d,f}	22,13 (3,97) ^{c,g}	18,54 (2,44) ^e	24,39 (2,36)
Pérdida peso, kg (últimos 3 meses)	1,03 (0,96) ^{c,e}	2,61 (2,68) ^{c,e}	7,93 (5,02) ^e	0
Albúmina, g/l	38,24 (3,75) ^{c,e}	33,88 (5,66) ^{d,e}	27,39 (7,80) ^e	44,21 (1,51)
CD4, cel/mm ³	500,88 (206,99) ^{a,c,e}	86,91 (47,31) ^e	97,95 (120,83) ^e	1012,10 (367,68)
Carga viral, copias/ml	3,84 (0,94) ^{b,c}	4,89 (1,04)	5,06 (0,87)	ND

^ap < 0,0001 frente a grupo II; ^bp < 0,005 frente a grupo II; ^cp < 0,0001 frente a grupo III; ^dp < 0,005 frente a grupo III; ^ep < 0,0001 frente a control; ^fp < 0,005 frente a control; ^gp < 0,05 frente a control.

Los datos se expresan en media (desviación estándar de la media). No hay diferencias en cuanto a edad ($p = 0,96$; prueba de Kruskal-Wallis) y sexo ($p = 0,59$; prueba de χ^2) entre los cuatro grupos.

ND: sin datos; IMC: índice de masa corporal.

TABLA 2

Valores medios de vitaminas liposolubles y oligoelementos en individuos VIH-positivos en función del estadio evolutivo de la enfermedad, y en sujetos controles

	Grupo I (n=17)	Grupo II (n=17)	Grupo III (n=52)	Total (n=86)	Control (n=19)
Vitamina A, µg/l	734,87 (263,70) ^{c,d}	736,01 (295,09) ^{c,d}	603,84 (404,15) ^c	661,95 (357,16) ^a	1.046,88 (194,23)
Vitamina E, µg/ml	7,06 (1,83) ^b	7,19 (2,13) ^b	7,67 (3,01)	7,43 (2,59) ^b	8,69 (2,02)
Cobre, mg/l	1,31 (0,45) ^b	1,13 (0,32) ^d	1,33 (0,29) ^a	1,29 (0,34)	0,96 (0,26)
Cinc, mg/l	0,77 (0,11) ^d	0,78 (0,15)	0,93 (0,29)	0,87 (0,25)	0,87 (0,20)

^ap < 0,0001 frente a control; ^bp < 0,05 frente a control; ^cp < 0,001 frente a control; ^dp < 0,05 frente a grupo III.

Los valores se expresan como media (desviación estándar de la media). Se desconocen los valores de vitaminas en 9 individuos del grupo III y un individuo control; los valores de cinc en un individuo del grupo II y 2 sujetos control, y los de cobre en un individuo del grupo II, un individuo del grupo III y 2 sujetos control.

TABLA 3

Valores medios de vitaminas y oligoelementos en función del estadio evolutivo de la enfermedad y de la presencia o no de malabsorción

Malabsorción	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Total	
	Sí (n = 9)	No (n = 8)	Sí (n = 12)	No (n = 5)	Sí (n = 45)	No (n = 6)	Sí (n = 66)	No (n = 19)
Vitamina A, µg/l	739,07 (239,82)	730,14 (305,24)	689,25 (329,84)	848,26 (163,80)	611,41 (416,93)	619,35 (343,07)	647,33 (376,025)	732,18 (282,98)
Vitamina E, µg/ml	7,28 (1,38)	6,81 (2,32)	7,31 (2,20)	6,91 (2,17)	7,84 (3,16)	6,61 (1,89)	7,64 (2,75)	6,78 (2,05)
Cobre, mg/l	1,28 (0,22)	1,34 (0,65)	1,17 (0,37)	1,04 (0,21)	1,33 (0,29)	1,31 (0,25)	1,29 (0,30)	1,26 (0,46)
Cinc, mg/l	0,76 (0,07)	0,77 (0,15)	0,81 (0,16)	0,73 (0,10)	0,93 (0,28)	0,87 (0,18)	0,89 (0,25)	0,79 (0,15)

No se observan diferencias significativas entre los distintos grupos. Los datos se expresan como media (desviación estándar de la media).

grupo III. La prevalencia del déficit de vitamina E fue similar en los diferentes grupos (11,8% para el grupo I; 11,8% para el grupo II, y 16,3% para el grupo III). Ninguno de los individuos del grupo control presentó concentraciones de vitaminas inferiores al intervalo de referencia. El 21,2% de los individuos con infección por el VIH presentó concentraciones séricas de Zn inferiores al intervalo de referencia, mientras sólo el 8,3% mostró concentraciones de Cu por debajo de dicho límite. La prevalencia en función del estadio evolutivo de la enfermedad queda recogida en la figura 1. Los individuos del grupo control presentaron concentraciones inferiores al intervalo de referencia para Zn y Cu en un 11,8 y 23,5%, respectivamente.

Nuestros pacientes presentaron concentraciones medias de vitaminas liposolubles significativamente inferiores a las de los sujetos control ($p < 0,0001$ para vitamina A; $p < 0,05$ para vitamina E). Estas diferencias se mantenían en los tres grupos, salvo en el caso de las concentraciones de vitamina E en individuos del grupo III, cuyo valor, aunque inferior con respecto al grupo control, no mostró diferencias significativas. Los individuos del grupo III presentaron concentraciones de vitamina A significativamente inferiores a las de los grupos I y II, mientras que no se observaron diferencias intragrupo en las concentraciones de vitamina E (tabla 2).

Los individuos del grupo III presentaban concentraciones de Zn superiores respecto a los restantes grupos con diferencias significativas sólo con respecto al grupo I ($p < 0,05$). Las concentraciones de Cu fueron superiores a las de los controles en los diferentes grupos de pacientes, con

TABLA 4

Parámetros inflamatorios en individuos VIH-positivos y sujetos controles

	Grupo I (n = 17)	Grupo II (n = 17)	Grupo III (n = 52)	Control (n = 19)
VSG, mmHg 1. ^a h	22,47 (20,06) ^{a,c}	45,12 (37,11) ^{a,e}	73,49 (38,43) ^a	5,05 (4,01)
Ferritina, µg/l	213,93 (271,89) ^{c,g}	400,99 (289,48) ^{a,f}	879,63 (769,83) ^a	81,53 (76,59)
PCR, mg/l	6,08 (0,36)	8,25 (6,60)	35,33 (55,87)	6,00 (0,00)
Fibrinógeno, mg/dl	429,09 (118,02)	449,50 (161,46)	411,73 (141,33)	ND
TNF, pg/ml	1,74 (6,01)	0,33 (1,27)	2,80 (7,22)	1,89 (7,22)
INF-α, pg/ml	9,23 (9,28)	5,57 (6,53)	6,14 (9,28)	7,16 (11,41)
sTNF-R1, ng/ml	ND	2,32 (0,51) ^b	3,87 (1,79) ^{a,d}	1,64 (0,32)
IL-6, pg/ml	ND	ND	8,31 (13,53)	1,34 (2,95)

^ap < 0,0001 frente a control; ^bp < 0,001 frente a control; ^cp < 0,0001 frente a grupo III; ^dp < 0,001 frente a grupo III; ^ep < 0,05 frente a grupo II; ^fp < 0,005 frente a grupo III; ^gp < 0,05 frente a grupo II. Los datos se expresan como media (desviación estándar de la media).

ND: sin datos; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; TNF: factor de necrosis tumoral; INF: interferón; sTNF-R1: receptor soluble-1 del factor de necrosis tumoral; IL-6: interleucina 6.

diferencias significativas en individuos con infección por el VIH asintomáticos ($p < 0,05$) y en individuos con infección oportunista activa ($p < 0,0001$), que a su vez presentaban concentraciones significativamente superiores a las del grupo II ($p < 0,05$) (tabla 2).

Sólo las concentraciones de vitamina A fueron inferiores en pacientes con malabsorción, aunque la diferencia no fue significativa: 647,33 (376,02) frente a 732,18 (282,98). En cambio, vitamina E, Cu y Zn mostraron concentraciones más elevadas en pacientes con malabsorción (tabla 3). En la tabla 4 se describen los parámetros inflamatorios en función del estadio evolutivo de la enfermedad.

Se observó una correlación negativa entre la concentración de vitamina A y los parámetros inflamatorios (PCR; $r = -0,344$; $p < 0,005$; ferritina, $r = -0,299$; $p < 0,009$; sTNF-R1, $r = -0,329$; $p < 0,05$; IL-6, $r = -0,362$; $p < 0,05$), mientras la vitamina E sólo mostraba correlación positiva con las concentraciones de ferritina. Zn y Cu no

mostraron correlación con los niveles de citocinas, considerando a los pacientes en su totalidad. Sin embargo, considerando los diferentes grupos se observó correlación entre Zn e INF-α ($r = -0,599$; $p < 0,05$) en individuos del grupo I; correlación entre Zn y TNF ($r = 0,581$; $p < 0,05$) en individuos del grupo II, y correlación positiva entre Cu e INF-α ($r = 0,284$; $p < 0,05$) en individuos con sida e infección oportunista activa. En dichos individuos, el Cu mostraba, a su vez, correlación positiva con marcadores inflamatorios como la VSG y el fibrinógeno.

Discusión

Numerosos estudios han documentado alteraciones en las concentraciones de micronutrientes en el curso de la infección por el VIH, aunque los resultados han sido contradictorios ya que, si bien en su mayoría demuestran déficit, algunos observan concentraciones dentro del intervalo de normalidad en los individuos estudiados.

Las deficiencias vitamínicas desempeñan un importante papel clínico en la infección por el VIH, y se las ha relacionado con alteraciones de la inmunidad y progresión de la enfermedad. Nuestros resultados demuestran la existencia de deficiencias de vitaminas liposolubles desde estadios iniciales, incluso en individuos asintomáticos. Se detectaron concentraciones inferiores al intervalo de referencia para vitamina A y vitamina E en el 36,4 y el 14,3%, respectivamente, en consonancia con estudios previos^{1,2,16}. La prevalencia del déficit de vitamina A aumentó en estadios avanzados, mientras que no se observaron diferencias en la prevalencia del déficit de vitamina E en función del estadio evolutivo, contrariamente a observaciones previas que demuestran un descenso progresivo de las concentraciones de vitamina E con la progresión de la enfermedad¹⁷. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el tocoferol es transportado por lipoproteínas plasmáticas, por lo cual la proporción tocoferol/lípidos totales es más útil que la cifra absoluta de tocoferol para evaluar el estado de vitamina E¹⁸. Por ello y teniendo en cuenta que los pacientes con infección avanzada por el VIH presentan valores incrementados de lípidos totales, especialmente en presencia de infección oportunista¹⁹, es posible que el déficit de vitamina E esté infraestimado en nuestros pacientes, si bien este dato no se ha podido comprobar, dado que no se pudo determinar los lípidos totales.

Se han descrito en la literatura resultados contradictorios respecto a las concentraciones de Cu y Zn^{20,21}. En nuestros pacientes el déficit de Cu fue menos prevalente que en los sujetos controles, observándose además que las concentraciones séricas medias de Cu fueron superiores en comparación con las del grupo control, con independencia del estadio evolutivo de la enfermedad.

No son bien conocidas las causas que contribuyen a las alteraciones de micronutrientes. La etiología es probablemente multifactorial^{8,22}, incluyendo reducción en la ingesta, malabsorción o incremento del estrés oxidativo. Es conocido que los déficit de nutrientes son especialmente prevalentes en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), con independencia de la coexistencia de infección por el VIH²³, probablemente en relación con una dieta deficiente y la interacción entre drogas y alimentos. Si bien en nuestros pacientes no se han recogido datos referentes a la ingesta, probablemente su contribución a las deficiencias nutricionales es significativa, ya que se trata en su mayoría de UDVP que muestran una importante prevalencia de anorexia. Otras investigaciones han atribuido la causa principal de las deficiencias de micronutrientes a la

presencia de malabsorción²⁴. Contrariamente, nuestros resultados muestran que sólo la vitamina A presentaba concentraciones inferiores en presencia de malabsorción, indicativos de que probablemente la contribución de la malabsorción a la deficiencia de estos nutrientes, en nuestros pacientes, es limitada.

Por último, los individuos VIH-positivos son muy susceptibles a la respuesta inflamatoria inducida por el estrés oxidativo, que se asocia a la formación de intermediarios reactivos de oxígeno y citocinas proinflamatorias²⁵. Citocinas y radicales libres pueden mutuamente estimular su expresión y a su vez la expresión genética del VIH, generando un mecanismo de realimentación que resulta en la perpetuación de la infección por el VIH. A su vez, el aumento de radicales libres genera un estado prooxidante normalmente contrarrestado por un índice similar de consumo de antioxidantes. Estudios en individuos infectados por el VIH indican una alta prevalencia de déficit de micronutrientes que son componentes clave del sistema enzimático antioxidante, a pesar de una adecuada y en ocasiones muy rica dieta nutritiva, sugiriendo que la excesiva utilización de dichas sustancias puede ser el mecanismo capaz de explicar sus alteraciones.

Un estudio previo realizado por nuestro grupo²⁶ ha demostrado un incremento de la respuesta inflamatoria en la infección por el VIH, especialmente relacionada con la presencia de infecciones oportunistas asociadas y probablemente responsable de los valores de micronutrientes observados en nuestros pacientes. Previamen- te se han documentado reducciones transitorias en las concentraciones plasmáticas de vitamina A en el curso de infecciones^{27,28}, probablemente relacionadas con la respuesta de fase aguda inducida por citocinas proinflamatorias que determina una disminución de las concentraciones de la proteína transportadora de retinol. De la misma forma se han observado aumentos de la cupremia asociados a los estados inflamatorios en relación con incrementos de ceruloplasmina o proteína transportadora del Cu, que se comporta como reactante de fase aguda positivo²⁹. En nuestro estudio los resultados obtenidos en las concentraciones plasmáticas de vitamina A y Cu en pacientes con infección oportunista asociada, así como su relación con parámetros inflamatorios, apoyan estos hallazgos. Sin embargo, nuestros resultados demostraron concentraciones de Zn elevadas en pacientes con infección oportunista asociada y ausencia de correlación entre Zn y parámetros inflamatorios, en contraposición a observaciones previas que describen en presencia de inflamación disminución de las concentraciones de Zn³⁰

asociadas a las de albúmina, que se comporta como reactante de fase aguda negativo.

En definitiva, los déficit de micronutrientes son prevalentes en individuos con infección por el VIH incluso en estadios muy tempranos de la enfermedad, y su etiología es de probable origen multifactorial. Los niveles de vitamina A y cobre se correlacionan significativamente con parámetros inflamatorios, lo que sugiere que las concentraciones plasmáticas de dichos nutrientes podrían responder más a la situación de inflamación que al propio estado nutricional, si bien son necesarios más estudios longitudinales que permitan observar si la mejoría del estado inflamatorio contribuye a restablecer las concentraciones de dichos nutrientes.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a Alberto Ameijide (Fundación Ircis) por su colaboración en la realización del análisis estadístico, y a Josefa Girona y Antoni de la Torre por su asistencia técnica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beach RS, Mantero-Atienza E, Shor-Posner G, Javier JJ, Szapocznik J, Morgan RK, et al. Specific nutrient abnormalities in asymptomatic HIV-1 infection. AIDS 1992;6:701-8.
2. Coodley GO, Coodley MK, Nelson HD, Loveless MO. Micronutrient concentrations in the HIV wasting syndrome. AIDS 1993;7:1595-600.
3. Baum M, Cassetti L, Bonvehi P, Shor-Posner G, Lu Y, Sauberlich H. Inadequate dietary intake and altered nutrition status in early HIV-1 infection. Nutrition 1994;10:16-20.
4. Baum MK, Shor-Posner G, Lu Y, Rosner B, Sauberlich HE, Fletcher MA, et al. Micronutrients and HIV-1 disease progression. AIDS 1995;9:1051-6.
5. Tang AM, Graham NM, Semba RD, Saah AJ. Association between serum vitamin A and E levels and HIV-1 disease progression. AIDS 1997;11:613-20.
6. Tang AM, Smit E. Selected vitamins in HIV infection: a review. Aids Patient Care STDS 1998;12:263-73.
7. Fuente M, Victor V. Antioxidants as modulators of immune function. Immunology and Cell Biology 2000;78:49-54.
8. Semba RD, Tang AM. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. Br J Nutr 1999;81:181-9.
9. Martí J, Armadans L, Vaque J, Segura F, Schwartz S. Protein-calorie malnutrition and lymphocytopenia as predictors of hospital infection in the elderly. Med Clin (Barc) 2001;116:446-50.
10. Israël N, Gougerot-Pocidalo MA. Oxidative stress in human immunodeficiency virus infection. Cell Mol Life Sci 1997;53:864-70.
11. Peterhans E. Oxidants and antioxidants in viral diseases: disease mechanisms and metabolic regulation. J Nutr 1997;127 (Supl 5):962-5.
12. Allard JP, Aghdassi E, Chau J, Tam C, Kovacs CM, Salit IE, et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. AIDS 1998;12:1653-9.
13. Allard JP, Aghdassi E, Chau J, Salit I, Walmsley S. Oxidative stress and plasma antioxidant micronutrients in humans with HIV infection. Am J Clin Nutr 1998;67:143-7.

14. Bieri JC, Tolliver TJ, Catignani GL. Simultaneous determination of alphatocopherol and retinol in plasma or red cells by high pressure liquid chromatography. *Am J Clin Nutr* 1979;10: 2143-9.
15. Jiménez-Expósito MJ, García-Lorda P, Alonso-Villaverde C, Martínez de Virgala CM, Solà R, Massana L, et al. Effect of malabsorption on nutritional status and resting energy expenditure in HIV-infected patients. *AIDS* 1998;12:1965-72.
16. Semba RD, Graham MNH, Caiaffa WT, Margolick JB, Clement L, Vlahov D. Increased mortality associated with vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Intern Med* 1993;153:2149-54.
17. Pacht ER, Diaz P, Clanton T, Hart J, Gadek JE. Serum vitamin E decreases in HIV-seropositive subjects over time. *J Lab Clin Med* 1997;130: 293-6.
18. Traber MG. Vitamin E. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; p. 347-62.
19. Rodríguez Vidigal FF, Muñoz Sanz A. Alteraciones del metabolismo de los lípidos en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Una hipótesis acerca de su patogenia. *Med Clin (Barc)* 2000;115:145-50.
20. Beach RS, Mantero-Atienza E, Shor-Possner G, Javier JJ, Szapocznik J, Morgan R, et al. Specific nutrient abnormalities in asymptomatic HIV-1 infection. *AIDS* 1992;6:701-8.
21. Skurnick JH, Bogden JD, Baker H, Kemp FW, Sheffet A, Quattrone G, et al. Micronutrient profiles in HIV-1 infected heterosexual adults. *J Acquir Immune Def Syndr Human Retrovirol* 1996; 12:75-83.
22. Patrick L. Nutrients and HIV: vitamins A and E, zinc, B-vitamins and magnesium. *Altern Med Rev* 2000;5:39-51.
23. Smit E, Graham NM, Tang A, Flynn C, Solomon L, Ulahou D. Dietary intake of community-based HIV-1 seropositive and seronegative injecting drug users. *Nutrition* 1996;12:496-501.
24. Coodley G. Vitamins in HIV infection. In: Watson R, editor. *Nutrition and AIDS*. Florida: CRC Press, 1994; p. 89-103.
25. Favier A, Sappey C, Leclerc P, Faure P, Micoud M. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients infected with HIV. *Chem Biol Interact* 1994;91:165-80.
26. García-Lorda P, Serrano P, Jiménez-Expósito MJ, Fraile J, Bullo M, Alonso-Villaverde C, et al. Cytokine-driven inflammatory response is associated with the hypermetabolism of AIDS patients with opportunistic infections. *JPEN* 2000; 24:317-22.
27. Beisel W. Infection-induced depression of serum retinol a component of the acute phase response or a consequence? *Am J Clin Nutr* 1998;68: 993-4.
28. Ross C. Addressing research questions with national survey data the relation of vitamin A status to infection and inflammation. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1069-70.
29. Moreno T, Artacho R, Navarro M, Pérez A, Ruiz López MD. Serum copper concentration in HIV-infection patients and relationships with other indices. *Sci Total Environ* 1998;217:21-6.
30. Fell GS, Talwar D. Assessment of status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:491-7.