



Original

Asociación entre marcadores inflamatorios y traslocación bacteriana en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral

Sergio Reus Bañuls^{a,*}, Joaquín Portilla Sogorb^b, José Sanchez-Paya^c, Vicente Boix Martínez^a, Livia Giner Oncina^a, Rubén Frances^{d,e,f}, José Such^{d,e,f}, Esperanza Merino Lucas^a y Adelina Gimeno Gascón^a

^a Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^b Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^c Medicina Preventiva, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^d Unidad Hepática, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^e Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^f Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de enero de 2013

Aceptado el 2 de mayo de 2013

On-line el 8 de octubre de 2013

Palabras clave:

Inflamación

Interleucina 6

Factor de necrosis tumoral α

Traslocación bacteriana

Virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Ciertos marcadores inflamatorios están elevados en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El tratamiento antirretroviral (TAR) mejora algunos de estos parámetros, pero no suele normalizarlos. El objetivo de este estudio es determinar los factores, incluida la traslocación bacteriana, asociados a una mayor actividad inflamatoria en pacientes con infección por VIH en tratamiento.

Pacientes y métodos: Estudio observacional transversal. Se incluyeron pacientes con infección por VIH que recibían TAR y tenían carga viral plasmática del VIH (CVP-VIH) < 400 copias/ml. Se seleccionaron pacientes consecutivos entre noviembre de 2011 y enero de 2012. Las variables de resultado fueron los valores séricos de interleucina 6 (IL-6) y de *tumour necrosis factor* α (TNF- α , «factor de necrosis tumoral α »). La variable explicativa principal fueron los marcadores de traslocación bacteriana (ADN ribosomal 16S y sCD14). Los pacientes con valores de IL-6 o TNF- α por encima del percentil 75 (grupo 1) se compararon con el resto de pacientes (grupo 2), y se calcularon las *odds ratio* (OR) brutas y ajustadas (análisis multivariante).

Resultados: Se incluyeron 81 pacientes (73% varones, edad mediana 45 años, 48% en estadio C). El 26% tenía hepatitis crónica C. La mediana de linfocitos CD4 era de 493 células/mm³ y el 30% tenía CVP-VIH detectable. Se detectó ADN ribosomal en el 21% de los pacientes. Los integrantes del grupo 1 presentaron con mayor frecuencia ADN ribosomal (OR 77, $p < 0,0001$), valores altos de sCD14 ($p < 0,0001$) y antecedentes de enfermedad cardiovascular (OR 15, $p < 0,01$). En el análisis multivariante la asociación se mantuvo para la presencia de ADN ribosomal (OR 62, $p < 0,0001$) y antecedentes cardiovasculares (OR 25, $p < 0,01$).

Conclusiones: En pacientes con infección por VIH en tratamiento, los mayores valores de marcadores inflamatorios se observan en aquellos casos con traslocación bacteriana y antecedentes de enfermedad cardiovascular.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: reus_ser@gva.es (S. Reus Bañuls).

Association between inflammatory markers and microbial translocation in patients with human immunodeficiency virus infection taking antiretroviral treatment

ABSTRACT

Keywords:

Inflammation
Interleukin 6
Tumour necrosis factor α
Microbial translocation
Human immunodeficiency virus

Background and objective: Inflammatory biomarkers are increased in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. Antiretroviral treatment (ART) improves some parameters but do not normalize them. The aim of this study is to determine those factors (including microbial translocation) associated with higher inflammation in HIV treated patients.

Patients and methods: Transversal observational study. Inclusion criteria: HIV patients receiving ART with an HIV viral load (VL) < 400 copies/mL. Selection of patients: consecutively between November 2011 and January 2012. Main variable: plasma levels of interleukin 6 (IL-6) and tumour necrosis factor α (TNF- α). Main explanatory variable: microbial translocation markers (16S ribosomal DNA and sCD14). Patients with IL-6 or TNF- α levels above percentile 75 (group 1) were compared with the rest of patients (group 2). Odds ratio (OR) were determined.

Results: Eighty-one patients were included (73% male, median age 45 years, 48% stage C). Twenty-six percent had chronic hepatitis C. Median CD4 cell was 493/mm³ and 30% had detectable HIV VL. 16S ribosomal DNA was detected in 21% of patients. Factors associated with the higher levels of inflammatory markers were 16S ribosomal DNA (OR 77, $P < .0001$), sCD14 levels ($P < .0001$) and history of cardiovascular disease (OR 15, $P < .01$). In multivariate analysis, associations remained for 16S ribosomal DNA (OR 62, $P < .0001$) and previous cardiovascular disease (OR 25, $P < .01$).

Conclusions: In patients with HIV infection receiving treatment, the higher levels of inflammatory markers are associated with microbial translocation and past cardiovascular events.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se acompaña de la elevación de múltiples marcadores inflamatorios, entre los que se encuentran la interleucina 6 (IL-6), el *tumour necrosis factor α* (TNF- α , «factor de necrosis tumoral α »), la proteína C reactiva ultrasensible y el dímero D¹. Distintos estudios relacionan estos marcadores con factores de mal pronóstico, como la mortalidad, la mala recuperación de los linfocitos CD4+, progresión de la hepatitis crónica C o la aparición de morbilidad como neoplasias no definitorias de sida, aterosclerosis, insuficiencia renal, osteoporosis o deterioro neurocognitivo²⁻⁸.

Este estado inflamatorio podría relacionarse con la replicación viral persistente del VIH en reservorios anatómicos o funcionales, pero también se ha implicado al fenómeno de la traslocación microbiana^{9,10}, consistente en el paso de productos microbianos desde la luz intestinal a los ganglios linfáticos y al torrente sanguíneo debido a la disfunción del tejido linfoide de la mucosa intestinal¹¹. Puesto que la definición de traslocación implica el cultivo positivo de ganglios linfáticos mesentéricos y ello no se puede llevar a cabo en pacientes, en nuestro hospital se ha desarrollado un método fiable de detección de estos episodios basado en el aislamiento de fragmentos genómicos bacterianos en sangre y la identificación posterior de la bacteria mediante secuenciación de nucleótidos¹². Otro marcador de traslocación utilizado en la literatura médica es el sCD14 (forma soluble del CD14), que es producido por los monocitos en respuesta al estímulo por lipopolisacárido (endotoxina). En el ensayo clínico SMART, que demostró que el tratamiento antirretroviral intermitente aumentaba la mortalidad (en comparación con el tratamiento continuo), el sCD14 se asoció a mayor mortalidad por VIH^{8,13}.

El inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) induce una disminución de los marcadores de traslocación y de inflamación paralela a la carga viral plasmática del VIH (CVP-VIH)^{3,14-16}, y los pacientes con viremias por debajo de 20 copias/ml podrían tener con menos frecuencia traslocación que aquellos con viremias bajas pero detectables¹⁷.

Dado que la mayoría de los pacientes con infección por VIH presentan marcadores inflamatorios elevados a pesar del TAR, el *objetivo* de nuestro estudio es identificar aquellos factores que se asocian a una mayor inflamación, que es la base de mucha de la comorbilidad asociada a VIH. Como la traslocación bacteriana se ha

relacionado estrechamente con la inflamación en los pacientes *naive*, pretendemos determinar si la persistencia de la inflamación en el paciente con infección por VIH tratado se debe fundamentalmente a que también persiste la traslocación bacteriana.

Pacientes y método

Diseño del estudio

Observacional de tipo transversal, realizado en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del centro, y los participantes dieron su consentimiento por escrito.

Criterios de inclusión

Adultos con infección por VIH que reciben TAR durante al menos un año y tienen CVP-VIH < 400 copias/ml.

Criterios de exclusión

Mala adherencia al tratamiento (toma reconocida de menos del 95% de las dosis previstas en los últimos 15 días), infección activa o toma de antibióticos en el último mes (incluido cotrimoxazol a dosis profilácticas), hemorragia digestiva alta en el último mes, alcoholismo y cirrosis descompensada.

Reclutamiento

Pacientes que de forma consecutiva acudieron a revisión a la consulta externa de Infecciosas entre noviembre de 2011 y enero de 2012.

Variables de estudio

Las *variables principales de resultado* son los valores séricos de IL-6 y TNF- α (marcadores de inflamación), que se determinaron por enzoinmunoanálisis (ELISA) según las instrucciones del fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN, EE. UU.)¹⁸. Los pacientes se han clasificado en 2 grupos según sus valores séricos de IL-6 y TNF- α . El *grupo 1* está constituido por los pacientes con los valores más elevados de IL-6 o TNF- α (cuarto cuartil), y el *grupo 2* lo constituye el resto de los pacientes.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3797834>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3797834>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)