

# **Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

Volumen  
*Volume* **15**

Número  
*Number* **1**

Enero-Marzo  
*January-March* **2002**

*Artículo:*

**La hipocolesterolemia: un hallazgo frecuente que se asocia a la tuberculosis**

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

## **Otras secciones de este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

## *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

# La hipocolesterolemia: un hallazgo frecuente que se asocia a la tuberculosis

Carlos Pérez-Guzmán\*‡

Mario H. Vargas\*§

Alfredo Torres-Cruz\*

Héctor Villarreal-Velarde\*

**Palabras clave:** Colesterol, tuberculosis, hipocolesterolemia.

**Key words:** Cholesterol, tuberculosis, hypcholesterolemia.

## RESUMEN

**Introducción:** La tuberculosis pulmonar es una enfermedad infectocontagiosa en cuyo desarrollo parece intervenir una mala respuesta inmune. El sistema inmunológico requiere una amplia gama de nutrientes para su adecuado funcionamiento, y hay estudios que sugieren que el colesterol podría ser uno de ellos.

**Métodos:** Se revisaron los expedientes de pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (1989-1994) con diagnóstico de tuberculosis pulmonar (grupo TB), pleural (grupo TBPL) o miliar (grupo TBMI), y de pacientes con tuberculosis pulmonar más diabetes mellitus (gru-

po TBDM). Los expedientes fueron seleccionados al azar y de ellos se extrajo información sobre edad, género y niveles séricos de colesterol.

**Resultados:** Cada uno de los cuatro grupos de pacientes tuberculosos tuvieron niveles de colesterol significativamente menores ( $p<0.01$ , ANOVA y Dunnett), en comparación a lo informado en tres encuestas nacionales. Así, los niveles de colesterol (mg/dL,  $x \pm DE$ ) en cada grupo fueron: TB,  $140.0 \pm 44.5$  ( $n=125$ ); TBPL,  $142.2 \pm 45.9$  ( $n=96$ ); TBMI,  $140.9 \pm 38.2$  ( $n=58$ ), y TBDM,  $156.9 \pm 43.5$  ( $n=163$ ), mientras que en las encuestas los promedios variaron entre 182 y 198 mg/dL.

**Conclusiones:** Nuestro análisis muestra que la hipocolesterolemia es un hallazgo común entre los pacientes con tuberculosis pulmonar. Esta asociación puede deberse a que la tuberculosis, como patología infecciosa crónica, provocó depleción del colesterol, o bien, a que los sujetos cursaban con hipocolesterolemia previamente, y que ésta los predispuso a desarrollar tuberculosis. Esta última alternativa resulta sumamente importante porque señala la posibilidad de que el colesterol, podría usarse como arma terapéutica para la prevención y/o el tratamiento de la tuberculosis.

\* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

‡ Departamento de Neumología, Hospital General "Gaudencio González Garza", CMN La Raza, IMSS.

§ Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia:

Dr. Carlos Pérez Guzmán. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias,  
Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México,  
D.F., 14080.

Tel (52-55) 5666-4539, ext 131

E-mail: carlguzman@hotmail.com

Trabajo recibido: 10-I-2002; Aceptado: 28-II-2002

## ABSTRACT

**Introduction:** Pulmonary tuberculosis is an infectious and contagious disease which apparently develops under conditions of a deficient immunologic response. The immune system requires a wide variety

**of nutrients to function adequately and some studies suggest that cholesterol might be one of them.**

**Methods:** The clinical records of patients hospitalized at the National Institute of Respiratory Diseases (1989-1994) with diagnosis of pulmonary tuberculosis (group TB), pleural tuberculosis (group TBPL) or miliary tuberculosis (group TBMI), and of patients with pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus (group TBDM) were reviewed. Clinical records were randomly selected and information on age, gender and serum cholesterol levels was obtained.

**Results:** Each one of four groups of tuberculous patients had cholesterol levels significantly lower ( $p<0.01$ , ANOVA and Dunnett) than data obtained from three national surveys. Thus, cholesterol levels (mg/dL,  $\bar{x} \pm SD$ ) for each group were: TB,  $140.0 \pm 44.5$  ( $n=125$ ); TBPL,  $142.2 \pm 45.9$  ( $n=96$ ); TBMI,  $140.9 \pm 38.2$  ( $n=58$ ) and TBDM,  $156.9 \pm 43.5$  ( $n=163$ ). Whereas, in surveys, means varied between 182 and 198 mg/dL.

**Conclusions:** Our analysis shows that hypocholesterolemia is a common finding in patients with pulmonary tuberculosis. This association may be because tuberculosis, as a chronic infectious pathology, depleted cholesterol or because subjects previously had out hypocholesterolemia and this predisposed them to develop tuberculosis. This latter alternative is very important because it points to the possibility of using cholesterol as a therapeutic tool for the prevention and/or treatment of tuberculosis.

## ANTECEDENTES

La tuberculosis pulmonar es una enfermedad infectocontagiosa considerada como un problema de salud pública. Se estima que un tercio de la población del planeta se encuentra infectada por su agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis*, y es actualmente la principal causa de mortalidad ocasionada por un solo agente microbiano<sup>1</sup>. La incidencia de la tuberculosis pulmonar en la población general en México es de alrededor de  $14.9 \times 100,000$  habitantes<sup>2</sup>, aunque suele ser mayor en grupos de edad avanzada y en sujetos con SIDA, diabéticos, reclusos, etcétera.

La respuesta al tratamiento antituberculoso depende del funcionamiento de las defensas inespecíficas del huésped y del sistema inmunológico, en especial de los linfocitos T<sup>3-5</sup>. Aunque se ha identificado una amplia gama de nutrientes específicos que podrían elevar la capacidad del sistema inmunológico, es posible que aún existan otros cuya relevancia, en especial para el control de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, no se haya determinado plenamente. Entre estos elementos podría encontrarse el colesterol, como lo sugieren los diversos experimentos *in vitro* y estudios clínicos que se mencionan a continuación.

Se ha demostrado que el colesterol, tercer lípido más importante de la membrana celular, tiene un papel im-

portante para mantener la fluidez de la membrana celular<sup>6</sup> y para el adecuado desarrollo de otras funciones. Así, Drabowsky y colaboradores<sup>7</sup> en 1980 demostraron que el contenido del colesterol en la membrana de los diferentes tipos de linfocitos en el ser humano es necesario para que se lleve a cabo correctamente su función citotóxica. Heiniger y Marshall<sup>8</sup> en 1982 observaron que el colesterol es un elemento indispensable en la diferenciación y en los ciclos proliferativos que convierten al linfocito no citotóxico en una célula con efecto citotóxico. Recientemente, Gatfield y Pieters<sup>9</sup>, observaron que cuando los macrófagos eran depletados de colesterol su capacidad de fagocitar a *Mycobacterium tuberculosis* disminuía en más de un 85%. Interesantemente, esta afectación no se observó para la fagocitosis de otros microorganismos intracelulares como *Listeria* y *Salmonella*. Los resultados de estos estudios son muy importantes porque en la patogénesis de la tuberculosis existe una interacción estrecha entre *Mycobacterium tuberculosis* y los linfocitos T, tanto CD4+ (cooperadores) como CD8+ (citotóxicos)<sup>5</sup>. Una vez que los linfocitos CD4+ han sido comprometidos y activados por las células presentadoras de抗ígenos, éstos se encargan de reclutar y hacer más eficiente a los macrófagos para que sean capaces de producir la muerte de la micobacteria. Por su parte, los linfocitos CD8+ tienen un efecto citotóxico directo sobre estas bacterias y pueden fagocitar a los macrófagos que han fagocitado micobacterias previamente<sup>5</sup>.

En las últimas décadas se ha dado mucha importancia a los niveles elevados de colesterol, sobre todo por su efecto deletéreo al sistema cardiovascular<sup>10</sup>, siendo ya casi un conocimiento del dominio público que la elevación del colesterol es dañina para la salud. Sin embargo, ha habido muy pocos estudios que investiguen el efecto que los niveles bajos de colesterol tienen sobre la salud. En 1979 Taylor y Bamgbose<sup>11</sup> observaron en pacientes tuberculosos en Nigeria que el colesterol sérico se encontraba disminuido. En 1981 Kozarevic y colaboradores<sup>12</sup>, en un estudio en Yugoslavia, encontraron que los promedios de colesterol sérico en los individuos que murieron por enfermedades no cardiovasculares tales como cáncer, tuberculosis y cor pulmonale, fueron significativamente menores en relación con los individuos que no murieron. De igual forma, Harris y colaboradores<sup>13</sup> en 1992 describieron una asociación entre la hipocolesterolemia y la mortalidad por enfermedades no cardiovasculares, entre ellas la tuberculosis.

Los estudios anteriores sugieren que una deficiencia de colesterol podría tener un efecto negativo en los pacientes con tuberculosis, por lo que decidimos comparar los niveles de colesterol en pacientes con diferentes tipos de tuberculosis pleuropulmonar.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Res-

piratorias (INER), durante el período comprendido entre enero de 1989 y diciembre de 1994 con el diagnóstico de tuberculosis pulmonar (grupo TB), tuberculosis pleural (grupo TBPL), o tuberculosis miliar (grupo TBMI), así como aquellos con tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus (grupo TBDM). De cada expediente se recabó información sobre la edad y género del paciente y del resultado de colesterol sérico a su ingreso. Todas las determinaciones de colesterol fueron hechas en el laboratorio clínico del Instituto usando equipo automatizado.

Solamente se incluyeron aquellos pacientes en los que el diagnóstico de tuberculosis fue confirmado mediante baciloscopía de esputo o de líquido pleural, biopsia que demostró granuloma caseoso, o cultivo de Lowenstein-Jensen positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Se excluyeron pacientes con neumoniosis, portadores de virus de la inmunodeficiencia humana o que tuvieran insuficiencia renal o hepática.

El análisis de los datos se hizo mediante la prueba *t* de Student para comparar las variables continuas (edad y colesterol), y prueba chi cuadrada para comparar el género. Cada uno de los grupos de estudio se comparó con los datos históricos extraídos de tres estudios previamente publicados por otros autores<sup>14-16</sup>, donde se midió la concentración sérica de colesterol en población mexicana, para lo cual se utilizó análisis de varianza seguido de la prueba de Dunnett. La posible asociación entre edad y colesterol se analizó con coeficiente de correlación de Pearson. Se utilizaron los programas computacionales Epi-Info v6.0 (CDC y WHO) e InerSTAT-a v1.3 (INER).

## RESULTADOS

Se localizaron 533 expedientes de pacientes que cumplían el criterio de tuberculosis demostrada bacteriológicamente o histológicamente. De esta población se excluyeron 91 pacientes que no contaban con la determinación de colesterol sérico, de los cuales 14 tenían diagnóstico de tuberculosis pulmonar, 11 de tuberculosis pleural, 30 de tuberculosis miliar y 36 de tuberculosis pulmonar más diabetes. De esta forma, se incluyeron en el estudio un total de 442 pacientes distribuidos en los cuatro grupos de estudio: grupo TB, 125 pacientes; grupo TBPL, 96 pacientes; grupo TBMI, 58 pacientes; y grupo TBDM, 163 pacientes.

**Tabla I. Edad de los pacientes.**

	TB	TBPL	TBMI	TBDM
	n	n	n	n
Hombres	80	38.0 ± 37.5 *	66	48.1 ± 18.9 **
Mujeres	45	42.1 ± 22.5 †	30	37.1 ± 17.9 ‡

Los valores se expresan en promedio y desviación estándar ( $\bar{X} \pm DE$ )

TB= tuberculosis pulmonar; TBMI= tuberculosis miliar; TBDM= tuberculosis pulmonar más diabetes mellitus; TBPL= tuberculosis pleural.

\* $p < 0.05$  y \*\* $p < 0.01$  con respecto al grupo TBMI; † $p < 0.05$  y ‡ $p < 0.01$  con respecto al grupo TBDM.

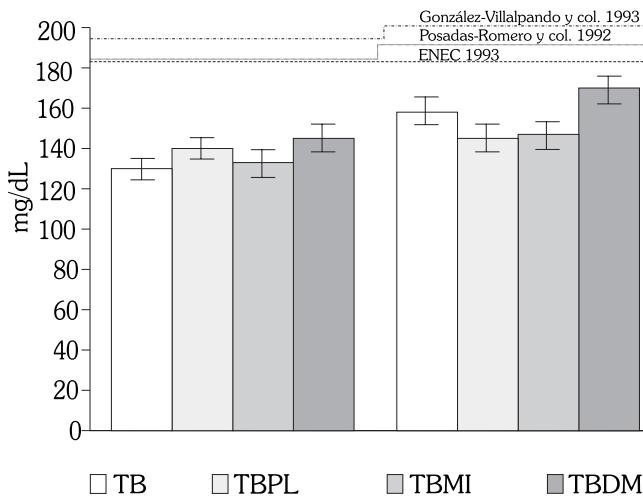
Como se puede apreciar en la Tabla I, los hombres del grupo TBMI fueron más jóvenes (edad promedio de 33.8 años) en relación con los demás grupos. En el caso de las mujeres, las del grupo TBDM fueron significativamente de mayor edad (promedio de 53.1 años) que las de los otros grupos.

En la Figura 1 se muestran los niveles séricos de colesterol de cada uno de los grupos. Aunque la concentración de colesterol en el grupo TBDM fue ligeramente más alta que la de los demás grupos, en el análisis estadístico (ANOVA) se demostró que no existían diferencias significativas entre los cuatro grupos, ya sea en hombres o en mujeres. Sin embargo, el promedio de colesterol sérico en cada uno de los grupos analizados fue significativamente menor ( $p < 0.01$ ) a lo informado en tres diferentes encuestas realizadas en población abierta mexicana: 1) La encuesta por González-Villalpando y colaboradores<sup>14</sup>, hecha en 1,411 sujetos de entre 33 y 64 años de edad en la ciudad de México, de medio socioeconómico bajo, 2) La encuesta por Posadas-Romero y colaboradores<sup>15</sup>, realizada en el ámbito nacional en 33,888 sujetos entre 20 y 98 años de edad, 3) La Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC) 1993<sup>16</sup>, efectuada en 13,649 sujetos de entre 20 y 69 años de edad. Aunque en estas publicaciones no es posible obtener la desviación estándar de su población total, el análisis de varianza, seguido por prueba de Dunnett, demostró que la significancia estadística persiste al nivel de  $p < 0.001$  incluso aunque la desviación estándar sea tan alta como 100mg/dL.

Debido a las diferencias encontradas en las edades de los pacientes, se realizó análisis de correlación para explorar si la edad influía sobre los niveles de colesterol. Encontramos que en ninguno de los grupos de tuberculosis, analizados por género, hubo una asociación entre estas dos variables, exceptuando las mujeres del grupo TBMI, que mostraron una ligera correlación ( $r = 0.43$ ) que alcanzó significancia estadística ( $p < 0.05$ ).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En nuestro estudio encontramos que los niveles de colesterol sérico en los pacientes con tuberculosis ya sea pulmonar, pleural o diseminada, e incluso en aquellos en los que la tuberculosis pulmonar se asocia la diabetes mellitus



**Figura 1.** Se observan los niveles de colesterol en los cuatro diferentes grupos de pacientes con tuberculosis, y los promedios de colesterol reportados en las tres encuestas nacionales. En todos los grupos hubo diferencia significativa con los promedios de las encuestas. Los valores se expresan en promedio y desviación estándar.

tus, son significativamente menores que los encontrados en población general.

En la literatura internacional los pocos estudios que hacen referencia a la hipocolesterolemia, la definición de esta condición es variable. En algunos trabajos la definen como una concentración sérica de colesterol menor al 5to percentil de los valores encontrados en población sana<sup>17,18</sup>, mientras que en otros señalan al 1er cuartil (percentil 25) como el punto de corte<sup>19,20</sup>. Sin embargo, un criterio alternativo para demostrar que dos poblaciones son diferentes es analizar sus medidas de tendencia central y su dispersión. Con este enfoque, confirmamos que los pacientes con tuberculosis, como grupo, tienen niveles séricos de colesterol mucho más bajos que los encontrados en población mexicana.

En las mujeres con tuberculosis los niveles de colesterol tuvieron una ligera tendencia a ser mayores que en los hombres con esta enfermedad. Este hallazgo concuerda con lo descrito en población abierta<sup>14,15</sup>, aunque hasta el momento no se ha ofrecido una explicación a esta tendencia. Por otro lado, se conoce que los pacientes con diabetes suelen tener niveles más altos de colesterol sérico que la población no diabética<sup>21</sup>. En nuestro estudio, a pesar de que el grupo TBDM tenía niveles ligeramente mayores que en el resto de los grupos, no se demostraron diferencias significativas con el resto de los grupos. Esto nos muestra que la hipocolesterolemia es un hallazgo común en los pacientes con tuberculosis, independientemente del género de los pacientes y de la asociación con diabetes.

La posible relación causa-efecto entre dos variables para las cuales se ha demostrado asociación estadística

podría interpretarse en dos sentidos. En nuestro estudio demostramos una asociación entre tuberculosis e hipocolesterolemia. Por un lado, se podría especular que la hipocolesterolemia observada se debe a una depleción del colesterol secundaria a una enfermedad infecciosa que tiende a la cronicidad como es la tuberculosis. Sin embargo, los diversos estudios comentados en los Antecedentes proveen una fuerte base biológica para suponer que la relación causa-efecto de la asociación hipocolesterolemia-tuberculosis es en el otro sentido. Así, los sujetos que cursan con hipocolesterolemia podrían estar más susceptibles a desarrollar tuberculosis como reflejo de la disminución en la capacidad de fagocitosis del macrófago en contra del *Mycobacterium tuberculosis*<sup>9</sup>, o bien, de la falta de eficacia del linfocito cuando no cuenta con suficiente colesterol. De ser cierta esta última hipótesis, la corrección de la hipocolesterolemia podría ser una medida que prevenga el desarrollo de la enfermedad en sujetos infectados por la micobacteria, o bien, que favorezca una mejor respuesta al tratamiento con fármacos antituberculosos.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. *Groups at risk: WHO report on the tuberculosis epidemic*. Geneve: World Health Organization, 1996.
2. Dirección General de Epidemiología, SSA. *Sistema único de información para la vigilancia epidemiológica SUIVE*. México: Secretaría de Salud, 2000.
3. American Thoracic Society. *Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children*. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-1374.
4. Martin TR. *The relationship between malnutrition and lung infections*. Clin Chest Med 1987;8:359-372.
5. Schluger NW, Rom WN. *The host immune response to tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:679-691.
6. Cooper RA. *Abnormalities of cell membrane fluidity in the pathogenesis of disease*. N Engl J Med 1977; 297:371-375.
7. Drabowsky MP, Peel WE, Thomson AER. *Plasma membrane cholesterol regulates human lymphocyte cytotoxic function*. Eur J Immunol 1980;10:821-827.
8. Heiniger HJ, Marshall JD. *Cholesterol synthesis in polyclonally activated cytotoxic lymphocytes and its requirements for differentiation and proliferation*. Proc Natl Acad Sci 1982; 79:3823-3827.
9. Gatfield J, Pieters J. *Essential role for cholesterol in entry of mycobacteria into macrophages*. Science 2000;2:1647-1650.
10. 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.
11. Taylor GO, Bamgbose AE. *Serum cholesterol and diseases in Nigerians*. Am J Clin Nutr 1979;32:2540-2545.
12. Kozarevic D, Mc Gee D, Vojvodic N, Gordon T, Racic Z, Zukel W, et al. *Serum cholesterol and mortality*. Am J Epidemiol 1981;114:21-28.
13. Harris T, Feldman JJ, Kleinman JC, Ettinger WH, Makuc DM, Schatzkin AG. *The low cholesterol-mortality association in a national cohort*. J Clin Epidemiol 1992;45:595-601.

14. González-Villalpando C, Stren M, Valdés R, Braxton M, Haffner S. Niveles de lípidos sanguíneos y riesgo aterogénico en población abierta urbana. *Rev Invest Clin* 1993;45:127-132.
15. Posadas-Romero C, Sepúlveda J, Tapia-Conyer R, Magos C, Cardoso-Saldaña G, Zamora-Gonzalez J, et al. *Valores de colesterol sérico en la población mexicana*. Salud Pública Mex 1992;34:157-167.
16. Dirección General de Epidemiología. *Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 1993*. México: Secretaría de Salud, 1993.
17. Glueck CJ, Kelley N, Gupta A, Fontaine RN, Wang P, Gartside PS. *Prospective 10-year evaluation of hypobetalipoproteinemia in a cohort of 772 firefighters and cross-sectional evaluation of hypocholesterolemia in 1479 men in the National Health and Nutrition Examination Survey I*. Metabolism 1997;46:625-633.
18. Rifkind BM, Segal B. *Lipid research clinics program reference values for hyperlipidemia and hypolipidemia*. JAMA 1983;250:1869-1872.
19. Rossouw JE, Gotto AM. *Does low cholesterol cause death?* Cardiovasc Drugs Ther 1993;7:789-793.
20. Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, Hamer T, Tracy T, Speirs J. *Hypocholesterolemia and affective disorders*. Am J Med Sci 1994;308:218-225.
21. Harris MI. *Hypercholesterolemia in diabetes and glucose intolerance in the US population*. Diabetes Care 1991;14:366-374.

