

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
PINAR DEL RÍO**



**Relación entre el estado nutricional y los
cambios relativos de sus indicadores al año de
evolución, con el recuento absoluto de los
linfocitos T CD4+ en personas con VIH/sida**

**TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO
CIENTÍFICO DE DOCTORA EN CIENCIAS DE LA
SALUD**

AUTORA: LIC. ELISA MARITZA LINARES GUERRA, MSc.

TUTORES: Dra. Olimpia Carrillo Farnés, Ph.D.

Dra. María Amparo León Sánchez, Ph.D.

ASESORES: Dr. Sergio Santana Porbén, MSc.

Dr. José Guillermo Sanabria Negrín, Ph.D.

PINAR DEL RÍO

2015

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios la posibilidad de haber podido trabajar en esta investigación por tantos años, bajo su protección y guía.

A mis padres e hijos por la paciencia mostrada y el apoyo emocional que siempre recibí de ellos.

Esta investigación constituye el esfuerzo de un colectivo de trabajadores e instituciones de Salud que sin su cooperación no hubiese sido posible la realización de la misma, por lo que la autora considera dignos del mayor agradecimiento:

- Al Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de Pinar del Río, especialmente al Departamento de Prevención y Control de las ITS/VIH/sida. A su Director Dr. Niel Acosta por la confianza depositada en el equipo de investigación y a la Dra. Tamara González Gutiérrez por incorporarse al proyecto y trabajar conjuntamente con nosotros.**
- Al Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” especialmente a los compañeros Carlos Aragonés López y Jorge Rasul Campos Díaz, quienes nos dieron la oportunidad de obtener del sistema SIDATRAT la información sobre el recuento absoluto de los linfocitos T CD4+ correspondientes a la población estudiada.**
- Al Hospital Provincial Abel Santamaría Cuadrado, especialmente al Lic. Everaldo Jerez Hernández del Laboratorio Clínico Central quien fuera de su horario de trabajo realizó la determinación de los marcadores bioquímicos.**
- A la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, especialmente a los rectores: José A Veliz Gutiérrez y Blas Nivaldo Porras Pérez por el apoyo y el interés en resolver cada dificultad que aparecía durante el desarrollo de la investigación.**
- A la Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”, especialmente a la Decana Dra. Lurdes Medina Hernández, por su apoyo y confianza en el trabajo realizado.**
- A la Dirección de Ciencia y Técnica de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, particularmente a la Dra. Zoila Fernández Montequín por su entusiasmo y apoyo desde los primeros momentos en que inició el desarrollo del proyecto. A la Dra. Yunit Hernández por sus sabias y certeras sugerencias.**

A todos los compañeros del equipo de investigación que estuvieron junto a mí en cada momento y sin los cuales hubiese sido imposible la realización de la misma: la Lic. Alina Pla Cruz, la Lic. Nadia Acosta y la Lic. Emilia Coniell Linares.

A la Dra. María Amparo León Sánchez, quien asumió la realización del procesamiento estadístico. Gracias a la actitud, inteligencia y perseverancia de la Dra. María Amparo fue posible la culminación de la tesis y el aprendizaje por parte de la autora de elementos básicos importantes del análisis multivariado.

A la Tutora Dra. Olimpia Carrillo Farnés quien a pesar de sus problemas de salud realizó un extraordinario esfuerzo en la revisión y corrección de la redacción del informe final de la investigación. Siendo muy importante para la autora el ejemplo de humildad y consagración, así como el apoyo emocional y la experiencia transmitida en el campo de la nutrición que recibí de la tutora.

Al Asesor Dr. Sergio Santana Porbén del Grupo de Apoyo Nutricional del Hospital “Hermanos Ameijeiras” por su alto grado de científicidad y experiencia en el campo de la Nutrición Clínica.

Al Dr. José G Sanabria Negrín por sus oportunas recomendaciones, la revisión de cada uno de los capítulos de la tesis y su extraordinaria habilidad en la síntesis.

Al Lic. Michel Martínez Ramos del departamento de informática de la Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río por su apoyo incondicional desde el primer momento.

A mis compañeros cooperantes internacionalistas en Angola, en especial a la Dra. María Julia Machado Cano quien con su experiencia, me orientó, me dio sugerencias y revisó parte del manuscrito, a la MSc. Dolores Meléndez por su intenso trabajo en la revisión y completamiento de las referencias bibliográficas, a la MSc. Gina De la Noval Díaz, secretaria docente de la Facultad de Medicina de Benguela, así como al coordinador Dr. Idalberto Aguilar Hernández, quienes me apoyaron y consideraron el esfuerzo que tenía que realizar para combinar la docencia de la Bioquímica y la redacción de la tesis.

A los que se negaron a apoyarme porque me obligaron a crecer.....

A TODOS MUCHAS GRACIAS.

DEDICATORIA

A MIS PADRES

A MIS HIJOS OMAR Y LARITZA

A TODAS LAS PERSONAS CON VIH/SIDA

ABREVIATURAS UTILIZADAS

- ❖ AGB= Área Grasa del Brazo
- ❖ AMB= Área Muscular del Brazo
- ❖ ARN= Ácido Ribonucleico
- ❖ ARV= Antirretrovirales
- ❖ CB= Circunferencia Braquial o Circunferencia Media del Brazo
- ❖ CD4₁= Conteo absoluto de las células T CD4⁺ en el primer momento del estudio
- ❖ CD4₂= Conteo absoluto de las células T CD4⁺ al año de evolución
- ❖ CMB= Circunferencia Muscular del Brazo
- ❖ CPHEM= Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología
- ❖ CT= Colesterol total
- ❖ CTL= Conteo total de linfocitos
- ❖ ESG= Encuesta Subjetiva Global
- ❖ Hb= Hemoglobina
- ❖ HDL-c= Colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad
- ❖ ICC= Índice cintura/cadera
- ❖ IMC=Índice de Masa Corporal
- ❖ INNTR= Inhibidores no análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa
- ❖ INTR= Inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa
- ❖ IPs= Inhibidores de la Proteasa
- ❖ IVC1= Subgrupo del grupo IV definido como caso sida según la clasificación clínica del sida, del Centro de Control de la Enfermedades de los Estados Unidos de 1987
- ❖ IVC2= Subgrupo del grupo IV definido como sida menor, según la clasificación clínica del sida, del Centro de Control de la Enfermedades de los Estados Unidos de 1987
- ❖ LDL-c= Colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad
- ❖ PC= Perímetro de la Cintura
- ❖ PT= Pliegue Tricipital

- ❖ sida = Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- ❖ TAG= Triacilglicéridos
- ❖ TAR = Terapia Antirretroviral o Tratamiento Antirretroviral
- ❖ VIH = Virus de Inmunodeficiencia Humana
- ❖ VLDL-c= Colesterol unido a las lipoproteínas de muy baja densidad
- ❖ VGS= Valoración Global Subjetiva

SÍNTESIS

El seguimiento y evolución inmunológica en la enfermedad por VIH, así como el monitoreo de la respuesta a la terapia antirretroviral (TAR) se efectúa a través de marcadores inmunológicos y virológicos de alto costo, cuya realización depende de laboratorios especializados, por lo que resulta difícil determinarlos en el nivel primario de atención. Derivado de lo anterior se formuló el siguiente **problema de investigación**: ¿Puede el estado nutricional de las personas con VIH/sida y los cambios relativos de sus indicadores en un año de evolución, constituir una herramienta para el monitoreo de la evolución inmunológica del infectado y de la respuesta a la TAR desde la atención primaria de salud?, precisándose como **objeto de investigación**: La relación entre el estado nutricional y el conteo de las células T CD4+ en personas con VIH, y como **objetivo**: Relacionar el estado nutricional y los cambios relativos de sus indicadores en un año de evolución, con el recuento absoluto de los linfocitos T CD4+ en personas con VIH/sida. El estudio demostró que en la era de la TAR, las variables nutricionales puras no son útiles para el seguimiento y evolución inmunológica de las personas con VIH/sida, han sido las variables que expresan evolución, específicamente el gradiente del IMC, el que permitió predecir la probabilidad de deterioro inmunológico (CD4 menor a 350 células/mm³) en un año de evolución, en personas con VIH/sida, con y sin TAR. Lo anteriormente expuesto se logra con los modelos matemáticos que se proponen por primera vez en este estudio, y que representan una alternativa para valorar la posibilidad de indicar o sustituir la TAR en personas con VIH/sida al concluir un año de seguimiento, en escenarios de bajos recursos económicos, donde no siempre esté disponible la determinación de los linfocitos T CD4+.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS

DEDICATORIA

ABREVIATURAS

SÍNTESIS

CONTENIDO	“Pág”
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO DEL TEMA INVESTIGADO.....	9
I.1. Marcadores de progresión de la enfermedad por VIH.....	9
I.1.1. El conteo de los linfocitos T CD4+ como marcador inmunológico.....	9
I.1.2. La carga viral plasmática como marcador virológico.....	11
I.1.3. Marcadores nutricionales.....	12
I.1.3. 1. Indicadores Antropométricos.....	12
I.1.3.1.1. Índice de Masa Corporal.....	12
I.1.3.1.2. Porcentaje de pérdida de peso.....	15
I.1.3.1.3. Circunferencia braquial.....	16
I.1.3. 2. Indicadores Bioquímicos.....	17
I.1.3. 2.1. Hemoglobina.....	17
I.1.3.2.2. Proteínas secretadas por el hígado (albúmina y transferrina sérica) y conteo total de linfocitos.....	18
I.1.4. Otros marcadores de progresión de la enfermedad por VIH.....	20
I.2. Valoración del estado nutricional de las personas con VIH/sida.....	22
I.2.1. Diferentes herramientas de evaluación nutricional en las personas con VIH/sida.....	23
I.3. Cambios en el estado nutricional y alteraciones metabólicas desencadenadas por el VIH.....	25

I.4. Cambios en el estado nutricional y alteraciones metabólicas desencadenadas por la TAR.....	27
CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS.....	34
II.1. Universo, población y muestra de estudio.....	34
II.2. Diseño de la investigación.....	35
II.3. Evaluación nutricional.....	35
II.3.1. Mediciones antropométricas.....	35
II.3.2. Evaluación bioquímica e inmunológica.....	36
II.3.2.1. Obtención de las muestras.....	36
II.3.2.2. Determinaciones bioquímicas.....	36
II.3.2.3. Conteo global de linfocitos y recuento absoluto de las células T CD4+.....	37
II.3.3. Métodos de Evaluación Nutricional.....	37
II.3.3.1. Índice de Masa Corporal.....	37
II.3.3.2. Algoritmo de Chang.....	38
II.3.3.3. Valoración Global Subjetiva (VGS) adaptada al VIH.....	38
II.4. Procesamiento Estadístico.....	39
CAPÍTULO III. RESULTADOS.....	44
III.1. Características demográficas y clínicas de las personas con VIH/sida en el momento de admisión en el estudio.....	44
III.2. Influencia de las características demográficas y clínicas sobre los conteos absolutos de los linfocitos T CD4+ en el momento de admisión en el estudio....	46
III.3. Características antropométricas y bioquímicas de la población estudiada en el momento de admisión en el estudio.....	47
III.4. Influencia de la terapia antirretroviral sobre indicadores del estado nutricional en las personas con VIH/sida.....	49
III.5. Evaluación del estado nutricional de la personas con VIH/sida según diferentes métodos. Asociación con el estado de la terapia antirretroviral y los conteos de las células T CD4+.....	52
III.6. Asociación entre variables nutricionales en el momento inicial y sus cambios relativos en un año de evolución, con el conteo de los linfocitos T CD4+ al concluir el período de seguimiento.....	56
III.6.1. Selección de las variables nutricionales para el estudio de asociación por análisis multivariado.....	58

III.6.2. La regresión logística binaria como modelo matemático de asociación entre variables nutricionales cuantitativas en el momento inicial y sus cambios relativos durante un año de evolución, con el conteo de las células T CD4+ al final del período.....	59
III.6.2.1. Modelos matemáticos de asociación entre los cambios relativos del IMC durante un año de evolución y el conteo de las células T CD4+ al final del período.....	60
III.7. Obtención de un modelo logístico estándar que utilice como variable independiente los cambios relativos del conteo absoluto de los linfocitos T CD4+ en el período de tiempo evaluado.....	64
III.8. Comparación de los modelos matemáticos obtenidos a partir de los cambios relativos del IMC, con el modelo logístico estándar.....	65
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN.....	68
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	90
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
AUTOBIBLIOGRAFÍA	
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1981 se empezaron a conocer los primeros casos del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, la enfermedad se convirtió en un problema importante de la salud pública mundial, que se mantiene en la actualidad a pesar de los múltiples intentos por combatirla.

A finales de 2013 un estimado de 35 millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo; no obstante, las estadísticas muestran una reducción del 35% de las muertes después de la cantidad máxima de fallecimientos en 2005. La caída en el número de muertos se acompaña de una reducción de las nuevas infecciones, las que han disminuido en los últimos 3 años en un 13%, por lo cual es el Caribe la región de mayor reducción con un 40% desde 2005. A finales de 2013, aumentó la cantidad total de personas con tratamiento antirretroviral a casi 13 millones (ONUSIDA, 2014).

Los datos acumulados en Cuba hasta diciembre de 2013 reportan 19 mil 781 casos de VIH, con una prevalencia conocida de 16 mil 479 personas infectadas (MINSAP, 2014). La tasa de prevalencia estimada en la población cubana sexualmente activa es una de las más bajas del mundo (UNAIDS, 2013).

En la provincia de Pinar del Río, el número de casos hasta septiembre de 2013 correspondía a 575 individuos infectados con el VIH, lo que representa el 3,0% del total del país (Anuario Estadístico del CPHEM de Pinar del Río. Cuba, septiembre 2013).

A pesar del progreso logrado en los últimos años con relación a la tendencia epidemiológica de la infección por VIH, todavía sigue en aumento el número de personas que contraen la infección y aquellas que progresan de la fase asintomática al sida clínico, de manera que, de la misma forma, sigue manifestándose el deterioro inmunológico y nutricional que acompaña el avance de la enfermedad por VIH, ahora con nuevas peculiaridades a partir de la introducción de la TAR.

En la historia natural de la enfermedad por VIH, las personas infectadas desarrollan frecuentemente desnutrición, la que puede aparecer desde el mismo momento en

que ocurre la infección, y forma parte del círculo vicioso: disfunción inmunológica-enfermedades infecciosas-desnutrición (Freijo y Mengoni, 2010).

La incidencia y severidad de la desnutrición están directamente relacionadas con la fase evolutiva de la infección, y son más frecuentes e intensas en las etapas más avanzadas, cuando se manifiesta el “síndrome de desgaste” (López-Herce, 2001).

Son varias las causas que desencadenan la desnutrición en el sida, no obstante, la inmunodepresión celular con descenso de los linfocitos T CD4+, representa, de acuerdo al criterio de diversos autores, la principal condicionante (López-Herce, 2001; Cade, 2006).

Si se tiene en cuenta que el riesgo de desnutrición aumenta considerablemente a medida que progresa la infección (Polo et al.; 2007), resulta obvia la necesidad de un monitoreo sistemático del estado nutricional en la persona infectada con el VIH.

La desnutrición en el sida implica tanto alteraciones antropométricas como de marcadores biológicos, tal es el caso de las proteínas viscerales, las que disminuyen en fase avanzada, siendo la albúmina, especialmente sensible como marcador de desnutrición crónica (Pacheco et al.; 2007).

Al igual que para las personas VIH negativas, la valoración del estado nutricional en los individuos con VIH/sida se realiza a través de indicadores antropométricos, bioquímicos e inmunológicos, muchos de ellos al alcance de cualquier consulta médica. También se han utilizado herramientas sencillas diseñadas inicialmente para el paciente hospitalizado, tales como, la Encuesta Subjetiva Global (ESG) (Mokori et al.; 2011) y el Algoritmo de Chang (Linares et al.; 2005; Benavente, 2011).

Al surgir los tratamientos ARV, y con ellos un mayor control de la infección, el sida dejó de ser una enfermedad terminal con una progresión rápida y de alta letalidad para convertirse en una enfermedad crónica. Se hubiese esperado entonces, que los cambios metabólicos y del estado nutricional provocados por el VIH se revirtieran ante la reducción en las concentraciones de estimulantes inmunológicos y factores inflamatorios que acompañan la disminución de la carga viral (Brown y Glesby, 2011), en cambio, aunque se observa mejoría en la situación nutricional de los pacientes, la significativa pérdida de peso y la malnutrición todavía persisten como co-morbilidades comunes en la infección por VIH.

Varios tipos de fármacos antirretrovirales ampliamente utilizados, se han asociado a determinadas alteraciones metabólicas y de composición corporal, entre las que se incluyen las del tejido adiposo, por lo cual desencadenan el denominado “síndrome de lipodistrofia asociado al VIH” (Wijk y Castro, 2012). De esta manera estos ARV pueden poner en peligro la vida de las personas, ya no por la inmunodeficiencia provocada por el virus y las enfermedades oportunistas concomitantes, sino por sus efectos secundarios, que ponen al individuo en riesgo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular (Rotshild et al.; 2013; Riso, 2013).

Así, en la era de los ARV, la nutrición continua como un pilar imprescindible para intentar minimizar los efectos secundarios indeseables de la TAR, la que también afecta la asociación clásicamente demostrada entre el descenso progresivo de las células T CD4+ y el deterioro del estado nutricional del individuo con VIH (MINSAL, 2010), lo que altera el curso natural de la infección. Es fácil comprender entonces, que la valoración del estado nutricional en estas personas puede constituir no solo un indicador de vigilancia en la progresión de la enfermedad, sino también de la respuesta a la TAR.

Desde el inicio de la epidemia, numerosos estudios prospectivos se han propuesto evaluar la progresión a sida en las personas VIH positivas y aunque no se conocen con certeza los factores que pueden determinar la variación en el tiempo de progresión, resulta de gran utilidad contar con marcadores que provean información valiosa acerca del estadio y el curso de la enfermedad. La progresión de la fase asintomática al sida y el monitoreo de la respuesta al tratamiento antirretroviral se realiza a través de marcadores inmunológicos y virológicos de alto costo, cuya realización depende de laboratorios especializados, no suficientemente disponibles en países de bajos recursos económicos. Por otra parte, diversos estudios han demostrado que los marcadores del estado nutricional son útiles para predecir la progresión al sida clínico (Thiébaud et al.; 2000; Malvy et al.; 2001; Langford et al.; 2007; Obirikorang y Yeboah, 2009). Sin embargo, la mayoría de estos estudios utilizan las variables nutricionales, después de clasificar a los individuos como desnutridos o no, a partir de determinados puntos de corte establecidos en poblaciones supuestamente sanas y seronegativas al VIH (Langford et al.; 2007).

Si se tiene en cuenta que el deterioro nutricional en las personas con VIH tiene lugar fundamentalmente en la fase más avanzada de la enfermedad y que la TAR cambia la historia natural de evolución de la infección por el VIH, y que además, durante la atención integral realizada a la población de personas con VIH/sida se observa con frecuencia, coincidencia entre el descenso del peso y conteos bajos en el recuento absoluto de los linfocitos T CD4+, entonces, es posible suponer, que para estudiar la relación entre el conteo CD4 y el estado nutricional de las personas con VIH/sida, en la era de los ARV, sería de mayor utilidad, no los marcadores nutricionales en un momento determinado, sino los cambios experimentados por los mismos en un intervalo de tiempo, partiendo de un valor inicial, es decir los cambios relativos o gradientes, aspecto no valorado hasta estos momentos.

En correspondencia con lo anterior se formuló el siguiente **problema de investigación**: ¿Puede el estado nutricional de las personas con VIH/sida y los cambios relativos de sus indicadores en un año de evolución, constituir una herramienta para el monitoreo de la evolución inmunológica del infectado y de la respuesta a la TAR desde la atención primaria de salud?.

Para responder a este problema se parte del siguiente **objeto de investigación**: La relación entre el estado nutricional y el recuento absoluto de las células T CD4+ en personas con VIH/sida.

Y se plantea como **hipótesis**: El estado nutricional de las personas con VIH/sida y los cambios relativos de sus indicadores en un año de evolución, muestran asociación con el recuento absoluto de los linfocitos T CD4+.

Para probar esta hipótesis se proponen el objetivo general, los objetivos específicos y sus tareas correspondientes:

Objetivo general: Relacionar el estado nutricional y los cambios relativos de sus indicadores en un año de evolución, con el recuento absoluto de los linfocitos T CD4+ en personas con VIH/sida.

Objetivos específicos y Tareas.

- **Objetivo:** Evaluar el estado nutricional en personas con VIH/sida y su relación con el estado de la TAR y el conteo absoluto de las células T CD4+, en el momento de admisión en el estudio.

Tareas.

1. *Caracterización demográfica y clínica de las personas con VIH que formaron parte de la población de estudio.*
2. *Análisis de la influencia de las características demográficas y clínicas sobre los conteos absolutos de los linfocitos T CD4+.*
3. *Caracterización antropométrica y bioquímica de las personas con VIH que formaron parte de la población estudiada. Influencia de la terapia antirretroviral.*
4. *Evaluación del estado nutricional de las personas con VIH según diferentes métodos: Algoritmo de Chang, Valoración Global Subjetiva adaptada al VIH e Índice de Masa Corporal.*
5. *Asociación entre el estado nutricional con el estado de la terapia antirretroviral y los conteos absolutos de los linfocitos T CD4+.*

- **Objetivo:** Identificar la posible relación entre variables nutricionales en un momento inicial y sus cambios relativos en un año de evolución, con el recuento absoluto de los linfocitos T CD4+.

Tareas

1. *Selección de las variables nutricionales para el estudio de asociación por análisis multivariado.*
 2. *Utilización de la regresión logística binaria como modelo matemático de asociación entre variables nutricionales cuantitativas en el momento inicial y sus cambios relativos durante un año de evolución, con el conteo de las células T CD4+ al final del período.*
- **Objetivo:** Proponer modelos matemáticos de asociación entre los cambios relativos de indicadores del estado nutricional y el conteo de las células T CD4+ al año de seguimiento.

Tareas

- 1. Desarrollo de modelos matemáticos de asociación entre los cambios relativos de indicadores nutricionales durante un año de evolución y el conteo absoluto de los linfocitos T CD4+ al final del período.*
- 2. Obtención de un modelo logístico estándar que utilice como variable independiente los cambios relativos del conteo absoluto de los linfocitos T CD4+ en el período de tiempo evaluado.*
- 3. Comparación de los modelos matemáticos obtenidos a partir de los cambios relativos de variables nutricionales, con el modelo logístico estándar.*

Novedad Científica. El estudio permitió la concepción de modelos logísticos a partir del cambio relativo de variables nutricionales en un año de seguimiento, específicamente del IMC, como medida de asociación con el recuento absoluto de las células T CD4+ en personas con VIH/sida. Representa el primer estudio en proponer una modelación matemática a partir de los cambios relativos de variables nutricionales, como herramienta para el seguimiento de la evolución inmunológica del infectado y de la respuesta al TAR.

Aporte científico. Con esta investigación quedó demostrado que los indicadores nutricionales como variables puras no son útiles para predecir la evolución inmunológica de las personas con VIH/sida, según el conteo CD4, en la era de la TAR. Han sido las variables que expresan evolución, es decir los gradientes o cambios relativos en el tiempo, específicamente del IMC el que mostró asociación con el conteo de las células T CD4+ en un año de evolución. Los resultados demuestran que independientemente de la exposición o no a la TAR y del estado inmunológico inicial, a mayores pérdidas del IMC (valores negativos del gradiente), habrá una mayor probabilidad de deterioro inmunológico ($CD4 < 350$ células. mm^{-3}), en un año de evolución.

Aporte social. Con la presente investigación se proponen modelos matemáticos globales y específicos de grupo (a partir del uso o no de los ARV y el conteo absoluto de los linfocitos T CD4+ en un primer momento), con el objetivo de calcular la probabilidad de deterioro inmunológico ($CD4 < 350$ células. mm^{-3}) a partir de los cambios relativos del IMC en un año de seguimiento en personas con VIH, expuestas o no a los ARV. Estos resultados representan una propuesta sostenible desde el punto de vista de su factibilidad económica, e instrumentación en la atención primaria de salud, como expresión práctica y social de los mismos, por lo cual serán de gran utilidad en el seguimiento de la evolución inmunológica del infectado con VIH, con y sin TAR, en países de bajos recursos económicos.

DISEÑO METODOLÓGICO

Se utilizaron los métodos del nivel teórico, empírico y matemáticos.

Los métodos teóricos estuvieron implícitos en las diferentes etapas del proceso de investigación científica, y permitieron ubicar el problema de investigación en el contexto internacional, nacional y local, realizar un estudio de caracterización y evolución del objeto de la investigación, interpretar los resultados reportados en las diferentes referencias bibliográficas y sistematizar las principales ideas alrededor del problema científico.

Los métodos empíricos utilizados fueron la observación y la medición, en este último caso se realizaron mediciones antropométricas con las que posteriormente se calcularon índices, además se realizó la determinación en suero y sangre total de parámetros nutricionales bioquímicos e inmunológicos respectivamente.

Los métodos matemáticos permitieron la interpretación estadística de los resultados y la obtención de modelos logísticos.

La investigación tuvo un diseño en dos etapas, se realizó una evaluación nutricional e inmunológica en el momento en que las personas con VIH/sida que participaron en el estudio se incorporaron al mismo, y posteriormente al año de seguimiento. El diseño de la investigación fue llevado a esta memoria escrita en cinco capítulos de la siguiente forma:

Capítulo I: Marco Teórico del Tema Investigado.

Capítulo II: Materiales y Métodos

Capítulo III: Resultados

Capítulo IV. Discusión

Capítulo V. Conclusiones y Recomendaciones

El presente trabajo fue realizado en la Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna” de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, con la colaboración del Departamento de Prevención y Control de las ITS/VIH/sida del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología, del Hospital Provincial Abel Santamaría Cuadrado y del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”.

El tema de la investigación fue avalado por el Consejo Científico Provincial de Salud en Pinar del Río, y aprobado en la Convocatoria de Proyectos Ramales del año 2007 con el título: “Indicadores nutricionales predictores de morbilidad y mortalidad en personas que viven con VIH/sida” (código: 703012). Como tema de aspirantura fue aprobado por la Dirección de Ciencia del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente en el año 2007.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO DEL TEMA INVESTIGADO

I.1. Marcadores de progresión de la enfermedad por VIH

I.1.1. El conteo de los linfocitos T CD4+ como marcador inmunológico

Al inicio de la epidemia del sida, antes del descubrimiento del VIH como agente causal, las personas en riesgo de sida eran determinadas por la relación de células T CD4+/CD8+, luego se identificó que la molécula CD4+ era el receptor celular para el virus (Haddad y Reyes, 2003).

Las células T CD4+ son activadas y disminuyen en la infección por el VIH (Steel, 2010), empiezan a declinar aproximadamente a los seis meses de la seroconversión, aunque algunos individuos mantienen valores estables por varios años. Mediante citometría de flujo, se ha determinado que el porcentaje de células T CD4+ normalmente es de 21 a 48%, en relación al recuento de leucocitos, el recuento absoluto de las células T CD4+ oscila entre 450 a 1500 células.mm⁻³ y la relación CD4+/CD8+ en individuos sanos es mayor que dos (Sanguineti y Fajardo, 1998). Todos estos parámetros son excelentes para el seguimiento de personas infectadas por VIH.

El Centro de Control de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos propone las siguientes equivalencias entre el número absoluto de células T CD4+ y el porcentaje de linfocitos T CD4+ (Castro et al.; 1993):

Número absoluto de células T CD4+ (células.mm ⁻³)	Porcentaje de linfocitos CD4+
≥ 500	≥ 29%
de 200 a 499	14-28%
< 200	< 14%.

La disminución progresiva en los niveles de células T CD4+ indica avance de la enfermedad, y un recuento de 200 células.mm⁻³ o menor se asocia a sida e infecciones oportunistas. Cuando el recuento de estas células cae cercano a 50 células.mm⁻³ generalmente ya se está cercano a la muerte (Reus et al.; 2004).

Los resultados de un estudio publicado en el 2004, demostraron que el conteo de linfocitos T CD4+ conservó su capacidad predictiva de progresión independiente, aun cuando los pacientes presentaban una inmunodeficiencia grave, de hecho, un porcentaje apreciable de los pacientes que murieron de sida tenían valores de linfocitos T CD4+ cercanos a cero (Reus et al.; 2004). El conteo de las células CD4+ antes de iniciar un esquema de terapia antirretroviral ha demostrado ser un marcador pronóstico de respuesta a la misma. Una mayor mortalidad e incidencia de morbilidad severa se ha encontrado en individuos que inician la terapia con un conteo de células CD4+ por debajo de 200, en comparación con aquellos que lo hacen con CD4 entre 200-350 y mayor que 350 (Moh et al.; 2007; Fox et al.; 2010). Si se tiene en cuenta que el inicio precoz del TAR aporta beneficios clínicos y profilácticos, mejora la supervivencia y reduce la incidencia de la infección por VIH en la comunidad, la OMS en las directrices sobre el uso de los ARV en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH, recomendó que los programas nacionales de VIH proporcionen TAR a todas las personas con un diagnóstico confirmado de VIH y ≤ 500 células CD4/mm³ (OMS, 2013).

Independientemente de sus inconveniente (Menéndez, 1995), y desde la perspectiva actual, se puede asegurar que el análisis fenotípico de linfocitos T y de modo especial el de los CD4+ (cooperadores/inductores) es, sin duda, el marcador biológico que mejor y más información específica aporta.

Los linfocitos CD4+ son el «patrón de oro» entre todas las determinaciones analíticas que se han querido correlacionar con la progresión de la infección VIH-1; y convenientemente interpretado, sirve de punto de partida tanto para la clasificación del estadio de la enfermedad, como para orientar en el diagnóstico diferencial de las infecciones oportunistas, por lo que constituye el elemento de decisión principal para indicar la profilaxis primaria de las mismas (Martínez y Ortiz, 2012). El conteo CD4 se usa también para evaluar la respuesta inmunológica del paciente a la TAR. Una buena respuesta a los ARV se define por un incremento en el conteo CD4 en el rango de 50-150 células/mm³ durante el primer año de tratamiento (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2015).

I.1.2. La carga viral plasmática como marcador virológico

Se denomina carga viral a los niveles sanguíneos de ARN del VIH-1, constituye un dato de valor pronóstico en la evolución de la infección al indicar el equilibrio alcanzado entre el virus y el sistema inmunológico de un sujeto determinado (Martínez y Ortiz, 2012), es además, un factor de gran utilidad para monitorear la terapia antirretroviral principalmente en fases iniciales de la enfermedad donde otros marcadores de progresión convencionales resultan negativos (Sanguineti y Fajardo, 1998). Los niveles de VIH-ARN se correlacionan con el estadio de la enfermedad y con el recuento de células T CD4+.

En la infección primaria el VIH-ARN alcanza un pico que coincide con la seroconversión días o semanas después del inicio de los síntomas, el que declina rápidamente y es seguido de una fase asintomática con niveles relativamente bajos de VIH-ARN. El siguiente aumento significativo se produce después de progresar al estadio sida. Durante la enfermedad el incremento de VIH-ARN se correlaciona con la disminución del recuento de las células T CD4+ (Haddad y Reyes, 2003). Niveles altos durante la primo-infección y niveles persistentemente altos en los siguientes estadios, son de mal pronóstico. Geskus.; et al 2012 al analizar la evolución de la carga viral en dos cohortes de 400 hombres que tenían sexo con otros hombres (HSH), encontraron que aquellos individuos con niveles más elevados de ARN viral experimentaron una progresión más rápida a sida después de la seroconversión.

La relación entre la carga viral plasmática y la aparición de enfermedades oportunistas como la candidiasis oral ha mostrado contradicciones de acuerdo a los resultados de diversos estudios. Brevis et al.; 2009 encontraron asociación entre cargas virales superiores a 10 mil copias/ml y mayor frecuencia de candidiasis bucal, mientras Campo, (2009) demostró que la colonización oral por *Cándida* se correlacionó con el estado inmunológico pero no con el estado virológico de los pacientes con VIH.

Esta prueba además permite identificar aquellos individuos no respondedores a la terapia. Los análisis múltiples de más de cinco mil pacientes participantes en unos dieciocho ensayos clínicos en los que se determinó longitudinalmente la carga viral

han demostrado la existencia de una asociación estadísticamente significativa de tipo dosis-respuesta entre los descensos de la carga viral y la mejoría clínica basada en los marcadores estándar de condiciones clínicas definitorias de sida, y supervivencia (Grupo DHHS, 1999).

En opinión unánime los análisis de carga viral constituyen un parámetro esencial en las decisiones sobre el inicio o cambio del TAR (Grupo DHHS, 1999; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2015).

Un grupo de investigadores monitorearon (a través tres técnicas diferentes de determinación de la carga viral) la respuesta a la TAR de 100 adultos de Kenya infectados con el VIH durante 48 semanas. Después de 24 semanas de tratamiento, la carga viral disminuyó significativamente en más del 90 % de los individuos estudiados, independientemente de la técnica de determinación utilizada (Sivapalasingam et al.; 2009). Sin embargo, es importante resaltar que un resultado negativo en esta prueba no excluye la posibilidad de exposición o infección por VIH, y aunque no constituye una prueba diagnóstica, es más específica que la determinación de otros marcadores virológicos como el antígeno P24 (Sanguineti y Fajardo, 1998).

I.1.3. Marcadores nutricionales

Desde la última década del siglo pasado e inicios del presente, se han evaluado los indicadores nutricionales tanto bioquímicos, inmunológicos y antropométricos como predictores de progresión de la enfermedad en la infección por VIH. A pesar de existir una amplia gama de dichos indicadores, la literatura recoge solo algunos con valor predictivo para el sida.

I.1.3.1. Indicadores Antropométricos

I.1.3.1.1. Índice de Masa Corporal (IMC)

El IMC es un indicador simple, usado comúnmente para evaluar el estado nutricional de la persona adulta (Romero et al.; 2008). Varios estudios han demostrado que el IMC representa un marcador de alta potencialidad para ser utilizado como criterio de

evolución de la infección por VIH y para el inicio de la TAR en países de limitados recursos económicos (Langford et al.; 2007; Denué et al.; 2013).

A inicios del presente siglo se reportaron los resultados de un estudio de cohorte donde se evaluó el papel del IMC como predictor de supervivencia en 630 individuos con VIH, después de ajustado con otros factores pronósticos usuales. Se demostró que un IMC menor que 18,5 kg/m² aumentaba el riesgo de muerte en estos individuos al compararlos con aquellos que tenían un IMC mayor o igual a ese valor (Thiébaud et al.; 2000).

En el año 2001, este mismo grupo de investigadores repitió el estudio con una muestra mayor, y encontraron que el riesgo relativo de sida clínico aumentó en la medida que disminuía el punto de corte para el IMC, hasta alcanzar un riesgo de 4,7 para un IMC menor que 16 kg/m² (Malvy et al.; 2001).

Otro estudio demostró un rápido descenso del IMC en un período de 6 meses precedentes al desencadenamiento del sida (Maas et al.; 1999). Estos mismos investigadores comprobaron que el valor predictivo del IMC puede variar según el sexo, de manera que un IMC menor a 20,3 kg/m² para hombres y menor a 18,5 kg/m² para mujeres predice un incremento en el riesgo de mortalidad (Maas et al.; 1999).

Estudios de cohorte racialmente diversos han demostrado que los IMC entre 17 y 18 kg/m² y menor que 16 kg/m² están asociados con un riesgo de desarrollar sida de 2 a 5 veces, respectivamente (Castetbon et al.; 2001).

Antes de la disponibilidad de la TAR, los estudios demostraban un efecto protector de la obesidad sobre la progresión a sida y la mortalidad, por ejemplo Koethe y Heimburger (2010) refieren los resultados de una cohorte de infectados con VIH-1 usuarios de drogas en los Estados Unidos estudiados en el año 2000, en dicho estudio la obesidad estuvo asociada con una progresión más lenta de la enfermedad y una mayor sobrevida, independientemente del conteo de los linfocitos T CD4+.

Con la introducción de los ARV se pueden encontrar resultados de investigaciones que asocian la TAR con el exceso de peso (Maia y De Mattos, 2010; Tate et al.; 2012) que destacan la convergencia de la epidemia del VIH con la de obesidad. Reportes procedentes de África, afirman que un bajo IMC al comienzo de la TAR representa un predictor de mortalidad temprana; por ejemplo, en pacientes de África

sub-sahariana (Koethe y Heimbürger, 2010); como Zambia (Koethe et al.; 2011); Malawi (Zachariah et al.; 2006) y Tanzania (Johannessen et al.; 2008).

El incremento de la mortalidad temprana entre pacientes con bajo IMC que inician TAR parece ser de causa multifactorial. Se proponen como posibles causas, el inicio de la TAR cuando la persona con VIH tiene ya una enfermedad avanzada y donde el bajo IMC responde a la caquexia descrita en el sida clínico (Boodram et al.; 2009), el resultado de efectos agregados a la malnutrición inducida por la disfunción del sistema inmune, como por ejemplo una mayor carga de infecciones oportunistas, el daño metabólico y la ingestión insuficiente de macronutrientes (energía y proteínas) en adultos que residen en áreas caracterizadas por la escasez alimentaria (Koethe y Heimbürger, 2010).

Al igual que el sida, la desnutrición proteico-energética (DPE) se asocia con supresión de la respuesta inmune antígeno-específica, de la respuesta primaria de anticuerpos dependientes de células T, con inversión de la relación CD4/CD8, atrofia de tejidos linfoides, disminución del conteo de linfocitos periféricos y de eosinófilos, así como de la actividad de las células asesinas naturales (Cade, 2006). Lo anterior provoca que las personas con DPE y por tanto de bajo IMC, sean más susceptibles de sufrir infecciones oportunistas, con incremento de la mortalidad temprana cuando reciben TAR.

Otra posible explicación a la asociación entre un bajo IMC y el uso de los ARV pudiera ser el fenómeno de lipoatrofia desencadenado por el uso prolongado de determinadas combinaciones de ARV como aquellas en las que está presente la estavudina (D4T) y la zidovudina (AZT) (Boodram et al.; 2009).

Debido a la asociación existente entre el bajo IMC y la mortalidad temprana al iniciar la TAR, una interrogante natural es si la ganancia de peso debe ser una prioridad en el tratamiento de estos pacientes. Un estudio en Zambia con 27,915 pacientes que sobrevivieron más de seis meses con TAR mostró una relación inversa entre la ganancia temprana del peso y el riesgo de mortalidad posterior a los seis meses (Koethe et al.; 2010). En este estudio, pacientes con IMC menor que 16 kg/m² que iniciaron la TAR y no ganaron peso en el período de seis meses tuvieron 10 veces más peligro de muerte comparados con aquellos que ganaron más de 10 kg. Otro

estudio similar reportó una asociación entre la ganancia del peso a los 3 y 6 meses y subsecuentemente un aumento de la sobrevida (Madec et al.; 2009).

Un estudio de cohorte que recogió información sobre los valores del IMC en dos intervalos de tiempo (0-1 año y de 1-4 años) después de iniciado el TAR, concluyó que el incremento de este indicador antropométrico fue bifásico, mayor en el primer año de tratamiento y no dependió del tipo de combinación de ARV (Hasse et al.; 2014).

Recientemente un grupo de investigadores de Norte América sugieren que el IMC puede influir en la recuperación periférica de las células T CD4+. Ellos encontraron en una cohorte de 8,381 personas con VIH/sida (el 85% hombres), clasificados nutricionalmente según el IMC (normopesos, sobrepesos y obesos), que un IMC aproximadamente de 30 kg/m² al inicio del TAR se asoció con un mayor restablecimiento de las células T CD4+ a los 12 meses, comparado con niveles más altos y más bajos del IMC (Koethe et al.; 2015).

En combinación con otros marcadores simples como la hemoglobina, el estado clínico y el conteo total de linfocitos, el IMC menor que 18,5 kg/m² ha demostrado similar utilidad que el conteo de las células CD4 y la carga viral plasmática para definir el momento de inicio de la TAR (Langford et al.; 2007). Si bien se ha encontrado asociación entre un bajo IMC y la mortalidad cuando se recibe TAR, un elevado IMC representa un riesgo de acidosis láctica en estas condiciones (Koethe y Heimburger, 2010).

1.1.3.1.2. Porcentaje de pérdida de peso

El porcentaje de pérdida de peso es un indicador antropométrico simple, reconocido como un factor pronóstico significativo de progresión de la enfermedad por VIH desde el inicio de la epidemia (Kotler et al.; 1989). Su relación con la supervivencia en la infección por VIH es importante ya que el síndrome de desgaste es considerado como definitorio de sida de acuerdo a la clasificación de la enfermedad realizada por el Centro de Control de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos en el año 1993 (Castro et al.; 1993).

El desgaste es definido usualmente como una pérdida de peso no intencional del 10% o más del peso corporal normal (Strawford y Hellerstein, 1998). Esta reducción

involuntaria y progresiva de peso, indica gran pérdida de proteínas (Romo y Salido, 1997) y está caracterizada por una disminución importante de masa corporal magra, lo que contribuye a acelerar la progresión del sida y representa una de las principales causas de muerte en estos pacientes. De hecho, la muerte se relaciona con la pérdida de tejido metabólicamente activo, y es posible realizar una predicción razonable de la misma, en función de la pérdida de peso, en tanto que la restauración del mismo mejora la supervivencia. El estudio de Thiébaudet al.; (2000) demostró que la pérdida de peso superior al 10% fue un factor pronóstico de mortalidad en individuos infectados por VIH, el riesgo de muerte en este estudio aumentó en la medida que también aumentaba la pérdida de peso durante el tiempo de duración del estudio. Con una muestra mayor de sujetos, seguidos por aproximadamente 43 meses, una pérdida de peso mayor al 10 % triplicaba el riesgo de progresión al sida clínico (Malvyet al.; 2001).

A pesar de que la simple medición del peso no revela el cambio en la composición y pérdida de la masa corporal, algunos investigadores han demostrado que la severidad del desgaste puede usarse como pronóstico en pacientes que no toman ARV, quienes pierden más del 20% de su peso inicial, sobreviven un promedio de 48 días, comparado con los que pierden menos del 10% que sobreviven más de 500 días (Cade, 2006).

1.1.3.1.3. Circunferencia braquial

La circunferencia braquial es una medida antropométrica fácil de medir y un buen predictor de riesgo inmediato de muerte, se utiliza para el monitoreo en condiciones de emergencia y para la evaluación de la desnutrición aguda en el adulto (Cogill, 2003).

En un estudio realizado en Guinea Bissau entre 1996 y el año 2001 y con el objetivo de evaluar predictores de fácil monitoreo para la mortalidad por tuberculosis, se evaluaron durante un periodo de ocho meses a 440 hombres y 260 mujeres VIH positivos y VIH negativos, diagnosticados con tuberculosis intratorácica. Encontraron una diferencia altamente significativa entre la media de la circunferencia braquial de los pacientes que finalmente fallecieron, con relación a los que sobrevivieron, además ajustado para el sexo, la edad y periodo de infección, cada 10 mm que disminuyó la

circunferencia media del brazo, se incrementó el riesgo de muerte durante el tratamiento de la tuberculosis en un 22% para los VIH negativos y en un 13 % para los VIH positivos, concluyendo que una medida disminuida de la circunferencia media del brazo puede ser considerada como un predictor de fácil monitoreo para la mortalidad en pacientes con tuberculosis, tanto en aquellos VIH positivos como en los VIH negativos (Gustafson et al.; 2012).

I.1.3. 2. Indicadores Bioquímicos

I.1.3. 2.1. Hemoglobina

Niveles bajos de hemoglobina (Hb) reflejan rápidamente la velocidad de progresión de la enfermedad por VIH, según reportan diversos estudios (Paton et al.; 2006; Ogbe et al.; 2012). Por otra parte se ha sugerido que el incremento de la Hb tiene valor predictivo de éxito terapéutico cuando se combina con el incremento del conteo total de linfocitos. En este sentido, Anastos et al.; (2004) evaluaron tanto el valor predictivo del conteo total de linfocitos, como los niveles de Hb, en la necesidad de TAR, y encontraron que una Hb menor que 10,6 g/dL antes del inicio de la TAR se asociaba independientemente tanto con la muerte como con las enfermedades definitorias de sida. De manera que el monitoreo de los niveles de Hb muestra utilidad en predecir la progresión de la enfermedad por VIH tanto antes como después del inicio de la TAR.

Un estudio cubano del año 2010, encontró un riesgo dos veces mayor de progresión rápida a sida en aquellos individuos que al diagnóstico de VIH tuvieron valores de Hb inferiores a 12,5 g/dL (Abrahantes et al.; 2010).

El papel de la hemoglobina como marcador bioquímico de predicción de avance de la enfermedad por VIH y de respuesta al TAR, se justifica por la relación de esta proteína con el conteo CD4 descrito en diversos estudios. Obirikorang y Yeboah (2009), encontraron una correlación positiva y significativa entre los niveles de Hb y el conteo de las células T CD4+ en una muestra de 228 personas con VIH/sida. Dicha correlación se manifiesta antes; al año y a los dos años posterior al inicio del TAR según refieren Neeraj et al.; (2011).

Venkataramana, (2013) reportó que la Hb por debajo de 10 g/dL resultó un indicador útil para predecir un conteo de CD4 < 350 y < 200 células/mm³, por lo cual representó un marcador de progresión de la enfermedad por VIH y de respuesta al TAR. Recientemente un estudio de cohorte realizado en pacientes VIH+ de África Occidental, demostró que antes de iniciar la TAR y después de un año de seguimiento, la anemia (Hb < 11 g/dL) se asoció significativamente con un conteo de CD4 por debajo de 350 células/mm³ (Sicotte et al.; 2015).

I.1.3.2.2. Proteínas secretadas por el hígado (albúmina y transferrina sérica) y conteo total de linfocitos.

La albúmina es la proteína más abundante del plasma humano y comprende entre el 50 y el 60 % de la proteína plasmática total. Tradicionalmente, se han asociado cifras reducidas de albúmina a morbilidad y mortalidad incrementadas y alargamiento del tiempo de estadía hospitalaria (Turner, 1982). Esta proteína es suficiente en la predicción de complicaciones y se incluye en índices pronósticos de morbimortalidad (Leite et al.; 1987).

En la infección por el VIH se han descrito niveles séricos normales de proteínas totales, acompañados de una disminución significativa de la albúmina sérica y un aumento de las globulinas (Míguez et al.; 1996). En un estudio realizado por nuestro equipo de trabajo se encontró que la albúmina sérica disminuyó significativamente en la fase asintomática con relación a los controles VIH negativos por lo que pudiera ser considerado como un posible marcador de la presencia del VIH en las etapas tempranas de la infección, así como un posible marcador de progresión de la enfermedad ya que sus niveles séricos bajaron de manera significativa en la medida que avanzaba el estadio clínico de la infección (Linares et al.; 2002).

En la era de la TAR la disminución de la albúmina sérica en personas con VIH pudiera estar relacionada con la microalbuminuria que sufren estos individuos, especialmente a consecuencia de la disfunción tubular renal provocada por el uso de determinados ARV como el tenofovir (Campbell et al.; 2012).

Otros investigadores han propuesto la cifra de albúmina como indicador adecuado de sobrevida en pacientes con sida, ya que con niveles séricos mayores de 35 g/L

tuvieron una media de supervivencia de tres años, en tanto aquellos con menos de 25 g/L, menos de tres semanas (Romo y Salido, 1997). En un estudio en 111 co-infectados VIH-tuberculosis en Irán, reclutados entre los años 2004 al 2007, se encontró una asociación significativa entre los niveles séricos bajos de albúmina con la mortalidad (Tabarsi et al.; 2012).

Neeraj et al.; (2011) encontraron una correlación positiva y significativa entre los niveles de albúmina sérica y la hemoglobina, así como de ambas proteínas con el conteo de las células T CD4+ en individuos con VIH, antes y después de iniciar la TAR.

Al igual que los niveles bajos de hemoglobina, la hipoalbuminemia (<3,5 g/dL) se asoció significativamente con un conteo bajo de CD4 (<350 células/mm³), en un estudio de cohorte realizado en pacientes VIH+ de África Occidental (Sicotte et al.; 2015).

La transferrina es una beta-globulina que se encarga de fijar y transportar hierro por el plasma. El hígado constituye el principal, aunque no el único lugar de síntesis de la misma, su vida media en suero es de 8 a 10 días (Forrellat et al.; 2000). Esta proteína refleja los cambios en el estado de las proteínas viscerales, de una forma más exacta que la albúmina sérica, debido a su menor cantidad total en el organismo y a su vida media más corta. Al igual que la albúmina se integra en índices pronósticos de morbimortalidad (Leite et al.; 1987).

Con relación a la transferrina, no solo es importante medir los niveles séricos de dicha proteína, sino analizar el fenotipo predominante en el suero de las personas con VIH/sida, ya que el fenotipo se relaciona también con la prevalencia de infecciones oportunistas en estos individuos (Masaisa et al.; 2012).

El conteo total de linfocitos (CTL) representa un marcador disponible en países de limitados recursos al poder utilizarse como alternativa del conteo de las células T CD4+ (Langford et al.; 2007). A partir de la asociación significativa encontrada en diferentes estudios, entre el CTL menor a 1200 células.mm⁻³ y la progresión subsecuente de la enfermedad o mortalidad, se ha recomendado utilizar esta cifra del CTL, como marcador sustituto para iniciar la TAR en pacientes VIH sintomáticos (Anastos et al.; 2004; Lau et al.; 2005).

Otros investigadores proponen que la velocidad en el descenso del CTL debe ser utilizada en el monitoreo de la enfermedad como un rápido declive, por ejemplo la disminución del 33 % por año precede la aparición del sida en uno o dos años (Gange et al.; 2003). A pesar de que el CTL se ha validado para el monitoreo de la progresión de la enfermedad en individuos VIH positivos sin TAR, su uso para el monitoreo terapéutico es cuestionado y no recomendado (Balakrishnan et al.; 2005).

Anastos et al.; (2004) examinaron si el CTL (y otros parámetros) podía predecir la respuesta clínica a la TAR en una cohorte de 873 mujeres en un año previo al inicio de la TAR y lograron 3 modelos por análisis multivariado, dos de los cuales excluían a los CD4 y evaluaban al CTL menor a 850 y menor a 1 250 células/ μ l, respectivamente. Los resultados demostraron un poder similar de todos los modelos tanto en la predicción de la muerte como de la incidencia de enfermedades definitorias de sida, y concluyeron que el CTL pre-TAR es un predictor independiente de morbilidad y muerte después del inicio de la TAR.

I.1.4. Otros marcadores de progresión de la enfermedad por VIH

La edad en el momento de la seroconversión es considerada como un factor que tiene un considerable impacto en la progresión futura de la enfermedad por VIH, al encontrarse en diferentes estudios una buena correlación entre la edad al diagnóstico de seropositividad al VIH y el conteo de las células T CD4+ y la carga viral (Darby et al.; 1996; Operskalski et al.; 1995). Langford et al., (2007) refieren que con 25 años de edad, un conteo de las células T CD4+ de 200 y niveles de carga viral (VIH-ARN) de 3000, el riesgo de progresión de la enfermedad es solo un tercio al compararlo con personas de 55 años. Lo anterior genera la polémica de si las personas ancianas infectadas con VIH deben o no ser tratadas con un conteo elevado de las células CD4+. Otros estudios han demostrado asociación entre una edad más avanzada con un conteo más bajo de las células CD4+ para un tiempo similar de seroconversión, lo cual pudiera explicar la relación entre la edad y la progresión de la enfermedad (Touloumi et al.; 1998). El efecto de la edad parece disminuir con el tratamiento antirretroviral, en este caso, el conteo de las células CD4+ y los niveles de ARN viral resultan los indicadores pronósticos de mayor utilidad, por lo que es probable que la

TAR atenúe el efecto de la edad de la seroconversión sobre la progresión de la enfermedad por VIH (Langford et al.; 2007).

En las personas con VIH/sida de edad avanzada también existen complicaciones metabólicas y funcionales que los llevan a la precariedad o debilidad. Este estado de disminución de las reservas fisiológicas incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad (Effros et al.; 2008).

En una cohorte de seropositivos procedente de diferentes países y continentes, se encontró que los pacientes con edades entre 60-64 años tenían índices de muerte 10 veces mayores y el tiempo desde la seroconversión también era un buen predictor para la progresión y la muerte. Se cree que dichos resultados pueden asociarse a una respuesta inmunitaria deteriorada por desgaste del sistema inmunológico y a la asociación de otros procesos morbosos concomitantes (XII Conferencia Mundial – Ginebra, 2006).

Otro factor a tener en cuenta es el sexo del individuo con VIH. La carga viral plasmática de ARN del VIH-1 puede variar entre hombres y mujeres en dependencia del conteo de las células CD4+, así, un nivel de estos linfocitos menor que 50 células/mm³ se ha asociado a una mayor carga viral en mujeres con relación a los hombres con el mismo conteo de CD4, consecuentemente altos niveles de células T CD4+ (> 350 células/mm³) se han asociado a una menor carga viral en las mujeres con relación a los hombres. No obstante, las variaciones en la carga viral como marcador de progresión de la enfermedad no han mostrado diferencias entre sexos. De hecho las guías para el uso de los fármacos ARV utilizadas en adultos y adolescentes infectados por el VIH-1 no tienen en cuenta el sexo del individuo (Langford et al.; 2007).

Otros estudios no han demostrado diferencias claras respecto a la raza y al sexo de los pacientes, y señalan que la menor supervivencia en mujeres y en sujetos de raza negra observada en los Estados Unidos parece relacionarse más con una mayor dificultad de acceso de estos grupos a los cuidados médicos, como es la utilización de TAR y la profilaxis de infecciones oportunistas (Menéndez, 1995).

1.2. VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL DE LAS PERSONAS CON VIH/sida

El estado nutricional representa un elemento crítico en la calidad de vida y la supervivencia de individuos infectados por el VIH. Un buen marcador del estado nutricional debe reunir varias características tales como: no debe afectarse por factores no nutricionales; debe tender a normalizarse con un soporte nutricional adecuado, ser sensible, específico y no alterarse en pacientes no desnutridos (Polo et al.; 2006). Para evaluar las alteraciones del estado nutricional es importante conocer los indicadores que proporcionan información confiable y los que reflejan el estado de nutrientes específicos relacionados con riesgo de morbilidad. La evaluación nutricional completa debe incluir la historia clínica y examen físico, indicadores antropométricos y de composición corporal, determinaciones de albúmina y otras proteínas séricas, perfil de lípidos, cuenta total de linfocitos, evaluación de hipersensibilidad cutánea tardía, datos de ingestión de la dieta, aspectos socioeconómicos e indicadores de independencia funcional y actividad física, así como algunos otros indicadores de riesgo. Una valoración nutricional completa permite que el plan de apoyo nutricional, la educación y el asesoramiento nutricional sean más eficaces (Alemán, 2006).

La valoración del estado nutricional de una persona adulta con VIH/sida no es diferente a la que puede realizarse en cualquier individuo VIH negativo, y debe ser un pilar fundamental en el tratamiento integral de estos enfermos. Si se tiene en cuenta que la malnutrición afecta diferenciadamente los compartimientos corporales del sujeto, es necesario conocer el estado actual de preservación de los compartimientos corporales de mayor interés: graso, muscular y visceral; así como establecer el grado de afectación de los mismos. El diagnóstico del estado nutricional debe establecerse ante afectación de uno o más de los compartimientos corporales, la afectación aislada de un indicador nutricional no implica forzosamente un diagnóstico de desnutrición. Los indicadores nutricionales que evalúan el grado de preservación de los diferentes compartimientos del organismo se relacionan en el anexo I.

I.2.1. Diferentes herramientas de evaluación nutricional en las personas con VIH/sida

En la actualidad se reconoce que los indicadores nutricionales relacionados en el anexo I tienen baja sensibilidad y especificidad para diagnosticar desnutrición en las personas con VIH/sida. Alternativamente se han propuesto herramientas de evaluación nutricional que utilizan la combinación de dos o más indicadores antropométricos, bioquímicos e inmunológicos, o el uso de datos clínicos de interés, sin previo conocimiento de resultados de laboratorio.

El algoritmo de Chang. Este algoritmo utiliza un sistema de puntajes para 5 variables de interés nutricional: tres antropométricas (porcentaje de pérdida del peso ideal, pliegue cutáneo tricipital y circunferencia muscular del brazo); una bioquímica (albúmina sérica) y una inmunológica (conteo global de linfocitos). Representa una herramienta simple, poco costosa, confiable y de fácil reproducibilidad, que permite no solo detectar la presencia de desnutrición, sino también clasificarla de acuerdo al tipo (marasmo, kwashiorkor, mixta) y grado (leve, moderada o grave) (Chang y Richardson, 1984).

Nuestro grupo de trabajo reportó en el año 2005 los resultados encontrados al utilizar el algoritmo de Chang como herramienta para evaluar nutricionalmente individuos infectados por el VIH de diferentes grupos clínicos sin TAR, encontrándose en los asintomáticos una baja proporción de desnutridos con grado leve, mientras que en los pacientes sida, fue mayor la proporción de desnutrición, con predominio del marasmo grave, se evidenció además, que conforme avanzaba el estadio de la enfermedad, aumentaba también la proporción de pacientes con desnutrición mixta (Linares et al.; 2005).

Evaluación Global Subjetiva (EGS). Se realiza sobre la base de la historia clínica, con particular atención en la reducción de la ingesta, voluntaria o involuntaria, cantidad de peso perdido, enfermedades básicas que afectan al paciente y los efectos de la malnutrición sobre el estado funcional, tales como: debilidad e incapacidad para trabajar o realizar actividades de la vida diaria. En el examen físico se considera: emaciación muscular y de grasa, edemas y ascitis.

El valor de este método de evaluación es identificar pacientes con riesgo y signos de desnutrición (Detsky et al.; 1987). El método ha recibido modificaciones para diferentes entidades clínicas, como por ejemplo, en pacientes oncológicos (Martínez, 2007), con hemodiálisis (Ordóñez et al.; 2007) y a las personas infectadas con el VIH (Polo et al.; 2006), pero no es útil para diagnosticar la malnutrición por exceso (Ravasco et al.; 2010), además tiene como dificultad adicional en el caso específico de la enfermedad por VIH, que no puede detectar los problemas en los cambios de la composición corporal provocados por el virus y la TAR tales como la acumulación de grasa abdominal, la pérdida de proteína visceral y la lipodistrofia en general (Ruiz y Kamerman, 2010).

Valoración Global Subjetiva adaptada al VIH (VGS). Es un cuestionario multi-paramétrico que puede ser de gran utilidad en los pacientes con VIH, de fácil aplicación y de resultados reproducibles, con poca variación inter-observador y con buena correlación con una valoración nutricional reglada y sistemática.

Puede ser utilizada en pacientes hospitalizados o ambulatorios y clasifica a los pacientes en tres grupos:

- A. – Bien nutrido
- B. – Moderadamente desnutrido o con riesgo de desarrollar desnutrición
- C. – Severamente desnutrido

Este método clasifica como malnutridos a aquellos pacientes que presentan riesgo de complicaciones médicas derivadas de su estado nutricional y que previsiblemente se beneficiarán del apoyo nutricional (Mantilla et al.; 2009.)

Tanto el cuestionario de la Valoración Global Subjetiva como la forma de realizar la interpretación para las categorías A, B y C en las personas VIH/sida aparecen en los anexos II y III, respectivamente.

Freijo y Mengoni (2010) como parte del análisis del perfil nutricional realizado a una muestra de 22 pacientes con diagnóstico de VIH/sida internados en un Hospital de Buenos Aires, Argentina, utilizaron unidos a otros indicadores de evaluación del estado nutricional la VGS adaptada a pacientes con VIH, y el IMC. Aunque la muestra de pacientes estudiados por ellos fue pequeña (lo que limita el significado de los resultados obtenidos), resultó interesante que según el IMC, el porcentaje de

individuos con un perfil nutricional normal fue elevado (64%), lo cual está en contraposición con los resultados de la VGS, la que clasificaba a más de la mitad de la muestra en riesgo (85%), lo que indica que un número determinado de individuos clasificados como B según la VGS, presentaban un IMC en el rango de la normalidad en el momento del estudio. Aunque no se compararon los métodos, se puede inferir que la proporción de desnutrición encontrada por ellos a través de la VGS, fue muy superior a lo encontrado según el IMC, tal y como ha sucedido en otros estudios (Mokori et al.; 2011).

I.3. Cambios en el estado nutricional y alteraciones metabólicas desencadenadas por el VIH

En calidad de agente causal del sida, el VIH es un condicionante del estado nutricional de las personas infectadas, y desencadena en ellas cambios en la composición corporal y deficiencias de micronutrientes y macronutrientes que aceleran el desarrollo de la inmunodeficiencia y la aparición de infecciones oportunistas. En un estudio venezolano del año 2001 en el cual se evaluaron 24 personas VIH positivas en diferentes estadios de la enfermedad, sin TAR instalada, y clasificados según el criterio propuesto por el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades de Atlanta (1992), se demostró que en la medida que se deterioraba el estado nutricional y disminuía el conteo de las células T CD4+, disminuían también los parámetros antropométricos (pliegue cutáneo tricipital, circunferencia braquial y circunferencia muscular del brazo), bioquímicos (albúmina y transferrina sérica) e inmunológicos (conteo linfocitario total). La circunferencia muscular del brazo resultó ser la más sensible para detectar la disminución de las reservas proteicas. Con relación a la posibilidad de diferenciar a los individuos con diferentes conteos de las células T CD4+, el porcentaje de pérdida de peso y el IMC marcaron las mayores diferencias. Los autores consideraron que a los fines de seguimiento y evolución de la enfermedad, estas variables pueden aportar datos tanto del estado nutricional como de la respuesta inmune (Terán-Rincón et al., 2001).

En otras investigaciones en las cuales se ha buscado asociación entre el estado nutricional y el conteo de las células T CD4+, los resultados han sido diferentes a los encontrados por Terán-Rincón y colaboradores. Por ejemplo, se reportan medias similares en el peso, IMC, la grasa corporal total y la relación cintura/cadera en mujeres VIH positivas y VIH negativas de Rwanda, sin embargo, la masa libre de grasa fue mayor en las participantes VIH negativas (Mutimura et al.; 2010). Estos investigadores no encontraron asociación entre los recuentos de CD4 y la composición corporal, por lo que concluyeron que la infección por VIH no se asoció con el estado nutricional, lo que pudo estar influenciado por la calidad de vida de las mujeres de ese país, y proponen la necesidad de mejorar el estado nutricional en toda la población y no limitarlo solo a la población infectada por el VIH.

Nuestro grupo estudió las variaciones de diferentes indicadores del estado nutricional en la era pre-TAR entre individuos seronegativos y VIH positivos en diferentes estadios clínicos de la enfermedad (Linares et al.; 2003). Se encontraron valores medios disminuidos del PT, el AGB y del IMC en la fase más avanzada de la enfermedad, dicha disminución mostró significación estadística solo para el sexo femenino en el caso del PT y el AGB, mientras que la disminución del IMC en el estadio IVC1 (CDC, 1987) con relación a los controles y seropositivos asintomáticos resultó estadísticamente significativa para ambos sexos. Los valores medios de la CB fueron similares entre los individuos seronegativos y los seropositivos asintomáticos, con una disminución significativa en aquellos con la enfermedad avanzada, independientemente del sexo. La CMB y el AMB disminuyeron significativamente en las personas VIH/sida clasificadas en el estadio IV (CDC, 1987) de la enfermedad con relación a los controles seronegativos y los asintomáticos, específicamente en el sexo masculino (Linares et al.; 2003).

En un estudio similar al anterior, pero donde se evaluaron indicadores bioquímicos en 45 personas con VIH/sida sin TAR (Linares et al.; 2002), no se encontró variación entre los niveles séricos de triacilglicéridos en el grupo de pacientes asintomáticos con relación a los seronegativos, pero sí un aumento significativo en el estadio IV sin llegar a la hipertrigliceridemia. El estudio no reveló variaciones significativas para el colesterol total en dependencia del estadio clínico de la infección, aunque sí una

ligera tendencia a la disminución en el grupo IV con relación a los individuos seronegativos y seropositivos asintomáticos. Por su parte, las proteínas totales no sufrieron cambios significativos al comparar los valores medios obtenidos entre los diferentes grupos de estudio, aunque es de destacar que tuvieron una tendencia a aumentar en el grupo con VIH, con el nivel más alto en la fase asintomática de la infección.

Los valores medios de creatinina y albúmina sérica disminuyeron de forma significativa en todos los grupos clínicos de la infección por VIH en relación con los individuos seronegativos. La reducción de la creatinina ocurrió específicamente en el sexo masculino, mientras la disminución de la albúmina fue independiente del sexo y no alcanzó niveles medios por debajo de 35 g/L para ninguno de los grupos clínicos (Linares et al.; 2002).

Se ha informado que durante las fases iniciales de la infección por VIH, cuando las infecciones oportunistas no se han manifestado y el peso es estable, la concentración de albúmina no se encuentra afectada por la infección viral, aunque las concentraciones séricas de prealbúmina, y otros marcadores bioquímicos como hierro, zinc, cobre y retinol pueden alterarse (Castellanos, 2011).

Las alteraciones metabólicas provocadas por el VIH están presentes en todas las etapas evolutivas de la enfermedad, son una consecuencia de la infección y están mediadas por citoquinas que interfieren en el metabolismo normal de las proteínas, los carbohidratos y lípidos (Velásquez y Gómez, 1996). Las principales alteraciones metabólicas desencadenadas por el VIH se relacionan en el anexo IV.

I.4. Cambios en el estado nutricional y alteraciones metabólicas desencadenadas por la terapia antirretroviral

La exposición a la TAR ha provocado cambios en los resultados obtenidos en la evaluación del estado nutricional en personas con VIH/sida. Desde los primeros años en que se introducen los ARV ya se reportan cambios en la composición corporal. En un estudio realizado en el año 2001 en España, donde se valoró, a través de indicadores antropométricos y bioquímicos, el estado nutricional de 119 personas

VIH/sida con TAR, se encontró una media para el PT de 19,1 mm, sin diferencias significativas en los distintos estadios de la enfermedad. Contrariamente, estos investigadores reportaron afectaciones en los indicadores antropométricos de masa muscular, y detectaron que 91,8% de las personas con VIH/sida evaluadas presentaban un percentil para la CB y la CMB por debajo del P₅₀, y consecuentemente una severa reducción del compartimiento proteico muscular (De Luis et al.; 2001), no obstante, un estudio más reciente de seguimiento de hasta un año después de iniciada la TAR demostró que la CB aumenta linealmente con un aumento del tiempo de TAR (Maman et al.; 2012).

Por otra parte De Luis et al., (2001) reportan que tanto la media del peso como del IMC estaban dentro de la normalidad y el análisis de asociación simple entre los datos nutricionales y el conteo de las células T CD4+ detectó una correlación positiva y significativa entre el IMC y los CD4. De la misma manera, las proteínas nutricionales presentaron medias y distribuciones de percentiles dentro de la normalidad, solo detectaron una diferencia significativa en los niveles de transferrina, con disminución de esta proteína en los pacientes en estadio sida. Los autores señalan que probablemente la buena situación nutricional proteica visceral sea también secundaria al uso de los ARV y al beneficio que estos fármacos han demostrado en la mejoría de la supervivencia de estos pacientes.

En un reporte del año 2011 donde se determinó el estado nutricional por el método de Chang en 40 personas con VIH en sistema de atención ambulatoria bajo TAR en Perú, se encontró que el 85% no manifestaron afectación para el PT y solo un 2,5 % estaban afectados de forma severa para dicha medida antropométrica (Benavente, 2011). Aunque este estudio no reporta los resultados obtenidos para la CB en las 40 personas que se evaluaron, sí se encontró un 32,5 % de individuos con algún grado de afectación para la CMB, mucho menor que lo informado por De Luis en el 2001. No obstante, al igual que para el PT la afectación severa para la CMB solo estuvo presente en el 2,5% de la muestra. Por otro lado, el 90% de los participantes presentó el porcentaje de pérdida del peso ideal sin afectación, y solo el 10% la manifestó en grado leve. Con relación a la albúmina sérica, el 100% de los individuos evaluados se clasificaron sin afectación con relación a los niveles séricos de dicha proteína

plasmática (Benavente, 2011). El estudio reportó además que el 75% de la muestra tenía un conteo global de linfocitos mayor a $1500 \text{ células.mm}^{-3}$, mientras que el 5%, el 12,5% y el 7,5% presentaron afectación leve, moderada y severa, respectivamente. En el año 2011 nuestro grupo de trabajo reportó los resultados encontrados en un estudio transversal, en el cuál se compararon los niveles séricos de indicadores bioquímicos del estado nutricional de 142 personas con VIH, segregados según el estado de la TAR. No se encontraron diferencias entre las medias obtenidas para los niveles séricos de albúmina, transferrina y glucosa, al comparar los grupos expuestos y no expuestos a los ARV, mientras que los niveles de colesterol y triacilglicéridos aumentaron significativamente en las personas con VIH/sida con TAR, en este grupo la hipertrigliceridemia estuvo presente en el 32,1 % de las personas (Linares et al.; 2011). Se comprobó de esta manera que la TAR en pacientes infectados con VIH representa un riesgo importante de hipertrigliceridemia, tal y como se informa en otros estudios aún más recientes (Souza et al.; 2013; Vu et al.; 2013).

En los pacientes infectados por el VIH que reciben TAR es muy importante contar con una adecuada valoración nutricional, que permita no solo prevenir un posible fracaso del tratamiento o ayudar al éxito del mismo, sino también detectar otro problema nutricional desencadenado por los medicamentos ARV: el sobrepeso, la obesidad y la lipodistrofia. De manera que si bien existen estudios que han demostrado una fuerte asociación entre la disminución del IMC por debajo de $18,5 \text{ kg/m}^2$ y muerte en pacientes infectados con VIH (Evans et al.; 2012), otros reportan un predominio del sobrepeso y la obesidad en estos individuos (Crum-Cianflone et al.; 2010).

Robles et al.; en el año 2011 refieren los resultados de un estudio realizado años antes en la Universidad de Pensilvania, el cual incluyó a 1,689 pacientes, y mostró que la obesidad y el sobrepeso eran más prevalentes que la pérdida de peso.

El aumento de peso se asocia a una mejoría del estado de salud y al mismo tiempo refleja las tendencias de la población en general hacia el riesgo de aparición de padecimientos médicos asociados con la ganancia de peso, es por ello que actualmente el perfil nutricional de las personas con VIH debe incluir todos aquellos

parámetros bioquímicos y antropométricos que permitan detectar dichas condiciones de riesgo aterogénico (Robles et al.; 2011).

Entre los indicadores antropométricos, se hacen imprescindible las mediciones de las circunferencias de la cintura y la cadera, así como el cálculo de la relación correspondiente (ICC), ya que tanto la circunferencia abdominal como el ICC pueden ser utilizados para estimar la grasa localizada en la región central del cuerpo, la que se ha relacionado con dislipidemia (tanto hipercolesterolemia como hipertrigliceridemia), enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, y síndrome metabólico (Alemán, 2006; Takata y Fujimoto, 2013; Greevenbroek et al.; 2013).

Brown et al.; (2006) destacan la importancia de los cambios en la composición corporal de grasa en el compartimiento periférico en relación con el compartimiento central entre hombres infectados por el VIH que reciben TAR. Durante un período de observación de 4 años, la media de la circunferencia de la cintura y cadera aumentó significativamente entre los hombres VIH negativos y en los 3 grupos infectados por el VIH (sin TAR, monoterapia y triterapia). La circunferencia de la cadera aumentó más lentamente en el grupo tratado con TAR que en el grupo VIH-negativos, consecuentemente ocurrió un aumento más rápido del ICC en el grupo con TAR, de manera que el aumento de la tasa de cambio del ICC en los hombres infectados por el VIH que reciben TAR en comparación con los hombres VIH-negativos es atribuible a los aumentos más lentos en la circunferencia de la cadera en lugar de un aumento de la tasa de cambio en la circunferencia de la cintura. Estos resultados subrayan la importancia de cambios en la composición corporal de grasa en el compartimiento periférico en relación con el compartimiento central entre los hombres infectados por el VIH que reciben TAR.

Un año después estos investigadores reportaron los resultados encontrados al determinar el efecto del estatus VIH positivo y la exposición a las tres principales clases de ARV sobre los cambios en las mediciones antropométricas ocurridas entre 1999-2004 en hombres infectados por el VIH y en seronegativos, encontraron que independientemente de la exposición a los ARV, los hombres infectados por el VIH tienen un aumento más rápido de la circunferencia de la cintura en cinco años de

seguimiento, lo que evidencia que el aumento de esta dimensión antropométrica es más atribuible a la acción del VIH que a la propia TAR (Brown et al.; 2007).

La TAR también ha desencadenado un síndrome caracterizado por la aparición de trastornos metabólicos y morfológicos: la lipodistrofia, provocada fundamentalmente por la acción de los inhibidores de la proteasa (IPs) y los inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) (Feleke et al.; 2012; Guaraldi et al.; 2013).

Como en los síndromes de lipodistrofia genéticos, los cambios en la redistribución de la grasa corporal pueden anteceder el desarrollo de complicaciones metabólicas, así en las personas con VIH/sida con síndrome de lipodistrofia se ha observado un aumento en los niveles séricos de triacilglicéridos y de colesterol total, fundamentalmente el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad, resistencia a la insulina con niveles séricos elevados de insulina y péptido C y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (Loonam y Mullen, 2012).

Las alteraciones del síndrome de lipodistrofia asociado al VIH pueden agruparse en dos grandes grupos:

- Alteraciones Metabólicas:
 - ✓ Dislipidemia: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia (aumento del colesterol total y las LDL-c) y disminución de las HDL-c
 - ✓ Resistencia a la insulina.
- Alteraciones Morfológicas:
 - ✓ Lipoatrofia: emaciación del tejido adiposo subcutáneo de extremidades, cara y glúteos.
 - ✓ Lipohipertrofia o lipoacumulación: acumulación del tejido adiposo intra-abdominal, dorsocervical y mamas.

Los fundamentos moleculares que explican en la actualidad cada una de dichas alteraciones, se relacionan en el anexo V.

Tanto los pacientes desnutridos, como aquellos con lipoatrofia a consecuencia del TAR, presentan un adelgazamiento generalizado, por lo cual el diagnóstico diferencial de ambas entidades puede ser confuso. Realizar un diagnóstico certero

de ambas entidades es importante, ya que la desnutrición y la lipoatrofia se diferencian no solo en el tratamiento a indicar, sino también en el pronóstico del paciente, siendo la desnutrición severa un factor de riesgo independiente de mortalidad (Polo et al.; 2007). Además, comúnmente, un paciente con deterioro del estado nutricional presenta a la vez fallo inmunitario y elevada carga viral, infección secundaria, anorexia y/o diarrea clínicamente significativa, situaciones que dificultan la recuperación y rehabilitación nutricional del paciente, por lo que aumenta aún más el riesgo de mortalidad (Stambullian et al.; 2010).

Las diferencias fundamentales que distinguen la desnutrición de la lipoatrofia se relacionan en el anexo VI.

Además de la lipoatrofia, la lipodistrofia secundaria al uso de los ARV tiene como otra de sus manifestaciones fenotípicas la acumulación de grasa en la región abdominal o lipoacumulación, que puede presentarse de forma aislada o conjuntamente con los signos de lipoatrofia, lo que se conoce como lipodistrofia de tipo mixta (Tsuda et al.; 2012).

Azzoni et al.; (2013) trataron de determinar si la adiposidad y moléculas asociadas con el metabolismo de los lípidos pueden afectar la respuesta a la terapia antirretroviral y el grado de reconstitución inmune posterior a la misma, para ello estudiaron una cohorte de 69 sujetos sudafricanos infectados por el VIH, sin tratamiento previo y que iniciaron tratamiento antirretroviral, recopilaron información inicial, y seis meses después de la supresión viral, evaluaron los parámetros antropométricos por absorciometría de rayos X de energía dual y resonancia magnética. El estudio evidenció que el recuento basal de células T y los parámetros metabólicos y antropométricos relacionados con la adiposidad (LDL/HDL y la relación cintura/cadera) contribuyen de manera significativa a la variabilidad en la reconstitución de las células CD4 (Δ CD4) después de seis meses de TAR continua. En este trabajo se observó una asociación negativa significativa con Δ CD4 para la relación cintura/cadera, lo que indica que los sujetos con baja adiposidad central son propensos a tener una mejor recuperación inmunológica.

Una posible hipótesis para explicar este resultado es que los fármacos ARV pueden ser metabolizados de manera diferente o ser menos biodisponibles en sujetos con

mayor adiposidad central (es decir, alta relación cintura/cadera). También es posible que el tejido adiposo abdominal, particularmente el depósito visceral, segregue factores que puedan modular los efectos de los ARV o interferir directamente con la reconstitución inmune. En este estudio la proporción de LDL-c/HDL-c también se asoció con Δ CD4, a diferencia de otras medidas de lípidos.

CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS

II.1. Universo, población y muestra de estudio

Universo. En noviembre de 2006 existía en la provincia de Pinar del Río una prevalencia acumulada de 253 personas con VIH/sida, de ellas habían fallecido 100 y estaban vivos 153 (femeninos 49 y masculinos 104). En el período de noviembre de 2006 a mayo de 2010 se captaron como seropositivos al VIH en la provincia de Pinar del Río 180 personas, y fallecieron 11 del total de infectados. De manera que al final del período había 322 personas con VIH/sida vivos (femeninos 81 y masculinos 241).

Población de estudio en el momento de admisión: Entre noviembre del año 2006 y mayo de 2010 fue posible evaluar desde el punto de vista nutricional e inmunológico en un momento inicial a 217 personas con VIH/sida de la provincia Pinar del Río. De ellos, 157 del sexo masculino y 60 del femenino, 145 sin TAR y 72 expuestos a algún tipo de combinación de fármacos ARV. En el momento en que ingresaron al estudio 63/72 (87,5%) utilizaban fármacos de producción nacional; y solo 9/72 (12,5%) usaban fármacos de segunda o tercera generación (MINSAP, 2009).

Muestra de estudio: De las 217 personas con VIH/sida que se incorporaron al estudio, solo fue posible volver a valorar a los 12 meses a 118 individuos. De ellos 86 del sexo masculino y 32 del femenino, 46 expuestos a algún tipo de combinación de fármacos ARV y 72 sin TAR.

Criterios de inclusión: Adultos de ambos sexos con un diagnóstico confirmado de seropositividad al VIH-1, atendidos ambulatoriamente y que acudieron al menos una vez, durante la ventana de observación del estudio, a las citas realizadas por el Departamento Provincial de Prevención y Control de las ITS/VIH/sida de la provincia, para la determinación de los linfocitos T CD4+, y además, aceptaran participar voluntariamente en el estudio a través del Consentimiento Informado (anexo VII).

Criterios de exclusión: Menores de 19 años de edad, embarazadas, adultos con alguna enfermedad metabólica concurrente, o que usaran esteroides anabólicos. Se excluyeron también a las personas con VIH y terapia antirretroviral que no tenían

buena adherencia al tratamiento, según información referencial del especialista de la atención primaria que los atendía en la consulta provincial.

Criterios de salida: Fallecidos en el período de tiempo que duró el seguimiento.

II.2. Diseño de la investigación

Según la clasificación de las investigaciones epidemiológicas cuantitativas, el presente estudio corresponde a una investigación observacional analítica, longitudinal prospectiva, que incluyó dos momentos: se realizó una evaluación nutricional e inmunológica en el momento de admisión en el estudio y al año de seguimiento.

La población y la muestra se segregaron en 4 grupos a partir del estado de la TAR y el conteo de las células T CD4+ en el momento inicial del estudio.

Se utilizó como punto de corte para los CD4, el criterio inmunológico para iniciar TAR, recomendado por las Pautas Cubanas para el tratamiento antirretroviral en los pacientes con VIH/sida: conteo absoluto de los linfocitos T CD4 < 350 células/mm³ (Pérez et al.; 2004).

- **Grupo I:** Individuos VIH positivos **sin** TAR y linfocitos T CD4+ ≥ 350
- **Grupo II:** Individuos VIH positivos **sin** TAR y linfocitos T CD4+ < 350
- **Grupo III:** Individuos VIH positivos **con** TAR y linfocitos T CD4+ ≥ 350
- **Grupo IV:** Individuos VIH positivos **con** TAR y linfocitos T CD4+ < 350

A partir del método matemático empleado en el estudio de seguimiento y que se detalla en el procesamiento estadístico del presente capítulo, esta investigación se clasifica además, como un estudio de tipo exploratorio.

Las variables demográficas y clínicas utilizadas en el estudio y su operacionalización aparecen en el anexo VIII.

II.3. Evaluación nutricional

II.3.1. Mediciones antropométricas. Se cumplieron los requisitos y recomendaciones generales de la técnica antropométrica descritos por Díaz, (2008)

relacionados con las condiciones basales de la técnica, y el procedimiento para las mediciones del peso, estatura, circunferencia media del brazo, pliegue cutáneo tricípital y las circunferencias de la cintura y la cadera.

Los metámetros y las variables antropométricas relacionadas, que se utilizaron en la evaluación antropométrica se describen en el anexo IX.

II.3.2. Evaluación bioquímica e inmunológica

II.3.2.1. Obtención de las muestras

Se realizó la extracción de 10 ml de sangre por venipuntura en una de las venas de la fosa antecubital. Se tomaron todas las medidas de precaución recomendadas para el trabajo con pacientes seropositivos al VIH (Ospina y Estrada, 1996).

La sangre obtenida fue distribuida en dos tubos de ensayos, uno de los cuales contenía una solución del anticoagulante EDTA (Ácido Etilén-Diamino-Tetracético) al 6%, en una proporción de una gota del mismo por cada ml de sangre. Esta sangre EDTA-anticoagulada se utilizó para el conteo global de linfocitos y el recuento absoluto de los linfocitos T CD4+.

Posterior a la coagulación espontánea de la sangre en el tubo de ensayo sin anticoagulante, se procedió a acelerar la separación del suero, por centrifugación de la sangre a 822 g en una centrífuga SELECTA. El suero fue procesado el mismo día de la extracción de la sangre.

II.3.2.2. Determinaciones bioquímicas

En el suero se realizaron las siguientes determinaciones bioquímicas: albúmina; proteínas totales; triacilglicéridos; colesterol total, transferrina y creatinina. Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron en el analizador químico computarizado modelo HITACHI 902 de Boehringer Mannheim (Alemania), ubicado en el Laboratorio Clínico Central del Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Abel Santamaría” de la provincia Pinar del Río. En dicho equipo los análisis de control de calidad, calibración y cálculos, así como sus funciones mecánicas se ejecutan de forma computarizada. Todas las determinaciones se llevaron a cabo según las instrucciones suministradas por el fabricante en las hojas de aplicación de los kits de reactivos, y los principios de las determinaciones se relacionan en el anexo X.

Para la determinación de las HDL-c fue necesaria la precipitación previa del resto de las lipoproteínas con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio (Lopes-Virella et al.; 1977) y la posterior determinación del colesterol en el sobrenadante, por el mismo ensayo colorimétrico enzimático de determinación del colesterol total.

La determinación de las LDL se realizó según la fórmula de Friedewald et al.; 1972, la cual permite averiguar la fracción LDL colesterol (LDL-c) si se conoce el colesterol total (CT), la fracción HDL colesterol (HDL-c) y los triacilglicéridos (TG). Su cálculo se realizó del siguiente modo:

$$\text{LDL-c} = \text{CT} - (\text{HDL-c} + \text{TG}/2,21) \text{ en mmol/L donde } \text{TG}/2,21 = \text{VLDL-c}$$

Los puntos de corte para los diferentes indicadores nutricionales, tanto antropométricos como bioquímicos, se relacionan en el anexo XI.

II.3.2.3. Conteo global de linfocitos y recuento absoluto de las células T CD4+

Ambas determinaciones se realizaron en los laboratorios del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK). El global de linfocitos se calculó indirectamente a partir de los conteos total y diferencial de leucocitos y a través de la siguiente fórmula:

$$\text{CTL (células. mm}^{-3}\text{)} = \text{Conteo de Leucocitos} * \% \text{ Linfocitos} * 10$$

El conteo absoluto de los linfocitos T CD4+ (células.mm⁻³) en sangre total, se determinó en un citómetro de flujo modelo FACSCalibur (Becton Dickinson Immunocytometry Systems), con anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína y utilizando solución lisante, todos de la firma Becton Dickinson (BD).

II.3.3. Métodos de Evaluación Nutricional

II.3.3.1. Índice de masa corporal

La clasificación del individuo según el IMC se realizó según referencias internacionales para la población adulta (James et al.; 1994), aunque en el presente estudio se agruparon las clases correspondientes a los grados de la deficiencia energética crónica y los del sobrepeso según se representa a continuación:

IMC, Kg.m ²	Clasificación
< 18,5	Deficiencia energética crónica (desnutrición o riesgo)
18,5 – 24,9	Normalidad
≥ 25,0	Exceso de peso (léase Sobrepeso/Obesidad)

II.3.3.2. Algoritmo de Chang

El algoritmo propuesto por Chang (Chang y Richardson, 1984) utiliza 3 variables antropométricas: el porcentaje de pérdida del peso ideal, el pliegue cutáneo tricípital y la circunferencia muscular del brazo; junto con una bioquímica (la albúmina sérica) y otra inmunológica (el conteo total de linfocitos), para un total de 5 variables; con el fin de detectar la ausencia/presencia de desnutrición.

De acuerdo con el diseño del algoritmo de Chang, a cada uno de estos indicadores se les asignó un puntaje de acuerdo al grado de afectación. El puntaje de 1 correspondió a los valores no alterados del indicador, mientras que el puntaje de 4 se le asignó a aquellos con alteraciones graves del indicador en cuestión (anexo XII). Según la afectación de las variables antropométricas, cabe esperar un puntaje entre 3 – 12; y entre 2 – 8 de acuerdo con el grado de deterioro de las variables bioquímicas e inmunológicas. Se consideró un estado nutricional normal cuando el paciente alcanzó un valor límite de 4 para la suma de las variables antropométricas, y de 3 para las bioquímicas e inmunológica. Valores elevados de estos puntajes específicos, individualmente o de forma simultánea, indicaron la presencia de desnutrición.

II.3.3.3. Valoración Global Subjetiva (VGS) adaptada al VIH

La VGS del estado nutricional se condujo como ha sido descrita para las personas con VIH/sida (referido por Polo et al.; 2007). El puntaje final de la VGS integró: la pérdida de peso; la presencia de síntomas digestivos; la historia dietética; la pérdida de grasa subcutánea y músculo esquelético; la presencia de ascitis y/o edemas; y el funcionalismo/autonomía del paciente. El puntaje final de la VGS sirvió para asignar a la personas con VIH/sida a cualquiera de 3 grupos posibles: *Puntaje A*: Bien nutrido; *Puntaje B*: Moderadamente desnutrido o con riesgo de desarrollar desnutrición; y *Puntaje C*: Gravemente desnutrido. La VGS fue conducida por uno de los integrantes

del grupo de investigación que se mantuvo durante todo el estudio, en una entrevista cara-a-cara con la personas con VIH/sida.

II.4. PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO

Los datos demográficos y clínicos obtenidos de las personas con VIH/sida, y los resultados de las determinaciones antropométricas, bioquímicas e inmunológicas; junto con los puntajes devueltos por el algoritmo de Chang y la ESG, se almacenaron en un libro de Microsoft Excel para Window 2007. Los datos se describieron mediante estadígrafos de posición (media), dispersión (desviación estándar) y agregación (porcentajes), según el tipo de la variable. La normalidad de las variables se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En el momento de admisión en el estudio:

La existencia de diferencias entre las subpoblaciones (definidas por variables demográficas, clínicas y nutricionales) se exploró mediante las pruebas de comparación de proporciones para muestras independientes (Moore et al, 2009), la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney (Triola et al 2010); o pruebas de independencia basadas en la distribución Chi-cuadrado; según fuera el caso.

La frecuencia de desnutrición en la presente serie de estudio se estimó según el punto de corte del método empleado:

- *IMC*: $<18.5 \text{ Kg.m}^{-2}$
- *Algoritmo de Chang*: Puntajes antropométricos ≥ 4 y/o Puntajes (bioquímico + inmunológico) ≥ 3 ; indistintamente
- *VGS*: Puntajes B o C

La asociación entre el conteo CD4+ y el estado nutricional se identificó mediante pruebas basadas en la distribución Chi-cuadrado después de distribuir los valores en una tabla de contingencia de 2 x 2. La fuerza de la asociación se estimó mediante el cálculo de la correspondiente razón de disparidades: odds-ratio (OR) como medida de asociación y su intervalo de confianza (Hosmer y Lemeshow 2005, Moore et al, 2009).

Se construyeron funciones de regresión logística binaria que incluyeron como variables independientes, tanto el estado nutricional de la personas con VIH/sida (por cualquiera de los 3 métodos empleados) como el estado de la TAR, y como variable dependiente el conteo de los linfocitos T CD4+:

- $CD4 < 350 = 1$ y $CD4 \geq 350 = 0$
- $CD4 < 200 = 1$ y $CD4 \geq 200 = 0$. Criterio de caso sida según la clasificación propuesta por el Centro de Control de las Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) del año 1993 (Castro et al.; 1993).

En el estudio de seguimiento:

Todas las variables evaluadas tanto las antropométricas, como las bioquímicas y el conteo de los linfocitos T CD4+, se obtuvieron en un momento inicial y al año de evolución, también, se incluyeron los gradientes entre las dos observaciones de cada variable registrada en el tiempo. La expresión genérica para un gradiente cualquiera es:

es: $\frac{X_k - X_{k-1}}{X_{k-1}}$ donde X_k : valor de las variables al año y X_{k-1} : valor de las variables en

el momento inicial.

El resumen de las variables cuantitativas incluidas en el estudio y la nominación abreviada se presentan en la tabla I.

Los estratos y la codificación asignada a los mismos, de las variables categóricas dicotómicas: sexo, edad del paciente y años de diagnóstico confirmatorio VIH+ (las dos últimas transformadas a categóricas en esta investigación) y para la variable categórica politómica: Grupos (I, II, III y IV) se describen en la tabla II.

Estas variables se utilizaron en el estudio de los posibles efectos de interacción y confusión, según el método introducción en la regresión logística binaria y el método de Mantel Haenszel.

Tabla I. Variables cuantitativas empleadas en el estudio y su nominación abreviada

Variables	Nominación		
	Momento inicial	Al año de seguimiento	Gradiente
Variables Antropométricas:			
• Circunferencia media del Brazo (cm)	CB1	CB2	GCB
• Pliegue Tricipital (mm)	PT1	PT2	GPT
• Perímetro de la cintura (cm)	PC1	PC2	GPC
• Índice Cintura Cadera	ICC1	ICC2	GICC
• Índice de Masa Corporal (kg/m ²)	IMC1	IMC2	GIMC
• Circunferencia Muscular del Brazo (cm)	CMB1	CMB2	GCMB
• Área Grasa del Brazo (cm ²)	AGB1	AGB2	GAGB
Variables bioquímicas:			
• Proteínas Totales (g/L)	ProT1	ProT2	GProT
• Albúmina (g/L)	Alb1	Alb2	GAlb
• Colesterol Total (mmol/L)	Col1	Col2	GCol
• Triacilglicéridos (mmol/L)	Trig1	Trig2	GTrig
• Transferrina (g/L)	Trans1	Trans2	GTrans
• Creatinina (μmol/L)	Creat1	Creat2	GCreat
Variables inmunológicas:			
• Conteo de linfocitos T CD4+ (células/mm ³)	CD4 ₁	CD4 ₂	GCD4

Tabla II. Variables cualitativas con la codificación asignada a los estratos para el procesamiento estadístico

Variables	Estratos	Codificación de las variables ficticias asociadas a los estratos		
Sexo	M	0		
	F	1		
Edad del paciente (años)	≤ 35	0		
	Más de 35	1		
Años de diagnóstico confirmatorio de VIH+	≤ 5	0		
	Más de 5	1		
Grupos	Grupo I	Z ₂ =0	Z ₃ =0	Z ₄ =0
	Grupo II	Z ₂ =1	Z ₃ =0	Z ₄ =0
	Grupo III	Z ₂ =0	Z ₃ =1	Z ₄ =0
	Grupo IV	Z ₂ =0	Z ₃ =0	Z ₄ =1

La selección de las variables nutricionales cuantitativas para el estudio de asociación por análisis multivariado, se realizó con el test no paramétrico U de Mann Whitney (Triola et al 2010), ante la ausencia de normalidad comprobada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se compararon los valores centrales de todas las variables nutricionales cuantitativas en el primer momento del estudio y de sus respectivos gradientes en un año de evolución, en los grupos definidos por la variable respuesta: conteo de las células T CD4+ ≥ 350 y < 350 células/mm³ al año de seguimiento. Aquellas variables para las cuales la prueba U de Mann Whitney resultó significativa para un nivel de hasta un 15 %, fueron incluidas en el análisis logístico multivariado como variables independientes.

Se utilizó el análisis multivariado, específicamente la regresión logística binaria como instrumento de asociación entre variables nutricionales y sus cambios relativos, con el conteo CD4 de personas con VIH/sida.

El modelo logístico empleado fue:

$$\text{Probabilidad (CD42 < 350)} = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n)}}$$

La variable dependiente o respuesta fue el conteo absoluto de los linfocitos T CD4+ en el segundo momento (CD4₂), es decir al concluir el año de seguimiento, que fue codificado como una variable binaria con valor cero si era mayor o igual a 350 y uno para valores menores que 350.

Se utilizó el método de selección por pasos para detectar en el conjunto de variables cuantitativas, aquellas que mejor predicen la respuesta. Se fijó un nivel de significación para la entrada de 0,15 y para la salida de 0,20. Posteriormente se ajustaron los modelos con la variable grupos, la cual es una variable categórica politómica, con cuatro posibles respuestas (I, II, III y IV), por lo cual se construyeron tres (número de respuestas -1) variables internas dicotómicas, ficticias o dummy (valores 0,1) con diferentes posibilidades de codificación, según se muestra en la tabla II. Se utilizó como nivel de referencia el grupo I (sin TAR y CD4 \geq 350 células/mm³).

El nivel de asociación de las variables independientes con la variable respuesta se identificó a partir de un parámetro de cuantificación de riesgo: la razón de ventajas (odds ratio) y su intervalo de confianza (Hosmer y Lemeshow, 2005; Moore et al.; 2009), y su relación con el coeficiente beta de las variables independientes del modelo logístico. Cuando el coeficiente beta de la variable es positivo se obtiene un odds ratio mayor que uno y corresponde por tanto, a un factor de riesgo. Por el contrario, si beta es negativo el odds ratio será menor que uno y se trata de un factor de protección.

Comparación de los modelos logísticos: El primer elemento que se consideró fue el porcentaje de clasificación correcta del modelo. Como un segundo elemento se tuvo en cuenta la exactitud de los modelos como herramienta para el diagnóstico, medida por la sensibilidad (S) y la especificidad (E). Se determinó, además, el valor predictivo del resultado positivo (VPP) y el valor predictivo del resultado negativo (VPN). Para valorar la factibilidad de la ecuación logística como instrumento predictor se utilizaron las curvas ROC (Receiver Operating Characteristics, características operativas del receptor) que evalúan de forma conjunta sensibilidad y especificidad (Armesto, 2011). Para detectar si los modelos tenían una calidad adecuada como test diagnóstico se probó la hipótesis $H_0: A = 0,5$ contra la alternativa $H_1: A \neq 0,5$, donde A significa el Área bajo la curva ROC.

El análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó con los sistemas SPSS versión 20 (SPSS Inc., New York, Estados Unidos), EPIDAT versión 3.1 (CDC Centros para el Control de las Enfermedades, Atlanta, Estados Unidos) y MatLab, en dependencia de las necesidades de cálculo. Para todas las pruebas estadísticas se consideró el 95% de confianza para denotar los eventos de interés como significativos.

CAPÍTULO III. RESULTADOS

III.1. Caracterización demográfica y clínica de las personas con VIH/sida en el momento de admisión en el estudio

En el estudio participaron 217 personas con VIH/sida de la provincia Pinar del Río, cuyas características demográficas y clínicas aparecen en la tabla III.

Tabla III. Características demográficas y clínicas de las personas con VIH/sida de la población estudiada

Característica	Valores
Sexo **: n[%]	Masculino: 157 [72,4] Femenino: 60 [27,6]
Domicilio de residencia: n[%]	Municipio Pinar del Río: 117 [53,9] Otros municipios: 100 [46,1]
Años de edad, Media \pm DE	32,7 \pm 8,4
Años de edad en el diagnóstico confirmatorio de VIH+ **: n[%]	< 30: 135 [62,2] \geq 30: 82 [37,8]
Años transcurridos desde la confirmación del diagnóstico de VIH+ **: n[%]	\leq 5: 136 [62,7] > 5: 81 [37,3]
Conteo de células T CD4+, células.mm ⁻³ **: n[%]	< 350: 70 [32,3] \geq 350: 147 [67,7]
TAR instalada **: n[%]	Sí: 72 [33,2] No: 145 [66,8]
Años con TAR en el momento de admisión en el estudio **: n[%]	\leq 2 años: 23 [31,9] > 2 años: 49 [68,1]
Fármacos ARV empleados en el TAR: n[%]	Inhibidores de la Reversotranscriptasa análogos de nucleósidos: 72 [100,0] Inhibidores de la Reversotranscriptasa no análogos de nucleósidos: 25 [34,7] Inhibidores de las proteasas: 46 [63,9]
Grupos: n[%]	I: Sin TAR y CD4 \geq 350: 103[47,5] II: Sin TAR y CD4 <350: 42 [19,3] III: Con TAR y CD4 \geq 350: 44 [20,3] IV: Con TAR y CD4 <350: 28 [12,9]

Tamaño de la serie: 217. ** p<0,01 en la prueba de comparación de proporciones. DE: Desviación Estándar. Fuente: Registros del estudio.

Predominaron los hombres sobre las mujeres (Hombres: 72,4% vs Mujeres: 27,6%; $Z= 9,21$; $p < 0,001$). La edad promedio fue de $32,7 \pm 8,4$ años; similar en ambos sexos (*Hombres*= $32,5 \pm 8,4$ años vs. *Mujeres*= $33,1 \pm 8,2$ años; $Z= -0,388$; $p= 0,69$); y en los grupos con y sin terapia (Con TAR= $33,6 \pm 5,8$ años vs. *Sin TAR*= $32,2 \pm 9,3$ años; $Z = -1,784$; $p = 0,07$). Casi las dos terceras partes de las personas con VIH/sida tenían menos de 30 años de edad en el momento del diagnóstico confirmatorio de la infección y el 38 % de los evaluados había sido diagnosticado en un tiempo inferior al año con respecto a la fecha de inclusión en el estudio.

Las mujeres llevaban más tiempo que los hombres con diagnóstico serológico positivo al VIH: *Mujeres*= $4,9 \pm 4,4$ años vs *Hombres*= $3,8 \pm 4,4$ años; ($Z = -2,17$; $p=0,03$). El tiempo de confirmación serológica para las personas VIH/sida bajo tratamiento antirretroviral fue estadísticamente superior en el grupo con TAR al compararlo con los no tratados: con TAR= $7,4 \pm 3,9$ años vs sin TAR= $2,4 \pm 3,6$ años; ($Z= -8,703$; $p<0,001$).

El tiempo medio de diagnóstico VIH positivo para toda la población, independientemente del sexo y del uso o no de los ARV fue de $4,1 \pm 4,4$ años. Poco más de la tercera parte de ellos acumulaba más de 5 años de evolución desde el momento de la confirmación del diagnóstico.

Los resultados de la tabla I demuestran que a pesar de que el 54% de los individuos pertenecía al municipio cabecera de la Provincia de Pinar del Río, el 46% restante residía en los demás municipios, de manera que la muestra representaba la población de personas VIH/sida de toda la provincia.

Respecto al tratamiento antirretroviral, 72 personas con VIH/sida (33,2%) en el momento de admisión en el estudio ya estaban con algún tipo de combinación de fármacos ARV, y el 68,1% llevaba más de 2 años expuestos a la terapia. Todos los esquemas terapéuticos utilizados respondían al protocolo normado nacionalmente por las Pautas Cubanas para el tratamiento antirretroviral en los pacientes con VIH/sida (Pérez et al.; 2004). Los inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa estuvieron representados en el 100% de los esquemas terapéuticos.

El grupo más representado al tener en cuenta al mismo tiempo la exposición o no a la TAR y el conteo absoluto de las células T CD4+ (≥ 350 y < 350), fue el grupo I, es decir los individuos sin TAR con un conteo de CD4 superior o igual a las 350 células. mm^{-3} (47,5%) y el menos representado correspondió a los pacientes sida con TAR y con un conteo absoluto de las células CD4+ inferior a 350 células. mm^{-3} (12,9%), los grupos II y III estuvieron equitativamente distribuidos (19 y 20 % respectivamente).

III.2. Influencia de las características demográficas y clínicas sobre los conteos absolutos de los linfocitos T CD4+ en el momento de admisión en el estudio

Con relación al sexo, las mujeres exhibieron conteos promedio de CD4 mayores que los observados en los hombres ($Z = -2,006$; $p < 0.05$). Los individuos con 5 años (o menos) transcurridos desde la confirmación del diagnóstico de la infección por VIH, tuvieron conteos superiores de CD4 ($Z = -2,056$; $p < 0.05$). Casi las dos terceras partes de la serie de estudio tenían conteos de los linfocitos T CD4+ ≥ 350 células. mm^{-3} (67,7%) y el conteo promedio de células T CD4+ para toda la población de estudio fue mayor a 350 células. mm^{-3} ($465,9 \pm 234,0$ células. mm^{-3}). No se encontraron diferencias en el valor medio del conteo de las células CD4+ en los grupos expuestos y no expuestos a los ARV (Tabla IV).

Tabla IV. Influencia de las características demográficas y clínicas sobre el conteo absoluto de las células T CD4+ de las personas con VIH/sida de la población estudiada

Característica	Hallazgos: CD4 (media \pm DE)
Sexo *	Masculino: $448,5 \pm 232,2$ Femenino: $509,4 \pm 233,4$
Años transcurridos desde la confirmación del diagnóstico de VIH *	≤ 5 años: $488,9 \pm 249,5$ >5 años: $425,0 \pm 198,5$
TAR	No Tratados: $476,9 \pm 242,9$ Tratados: $442,0 \pm 213,2$

Tamaño de la serie: 217. *Significación de las diferencias observadas: $p < 0,05$. DE: Desviación Estándar. Fuente: Registros del estudio

III.3. Características antropométricas y bioquímicas de la población estudiada, en el momento de admisión en el estudio

Las Tablas V y VI muestran respectivamente las características antropométricas y bioquímicas de las personas con VIH/sida que participaron en el presente estudio. Se reporta el valor promedio (media) y la desviación estándar (DE) de cada variable nutricional, tanto de forma global como por sexos, cuando la comparación de las medias según la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney demostró significación estadística a las diferencias observadas. También se reportan las frecuencias absolutas y los porcentajes de afectación por sexos individuales.

Las circunferencias braquial y de la cintura fueron independientes del sexo, mientras el índice cintura/cadera y la CMB fueron significativamente superiores en los hombres. La CMB fue a su vez el indicador antropométrico más afectado, independientemente del sexo, mientras el perímetro de la cintura y el ICC mostraron una afectación significativamente superior en las mujeres. Por su parte, los valores obtenidos en indicadores de grasa corporal; el PT y AGB, fueron más elevados en el sexo femenino, con afectación mínima de los mismos en ambos sexos, casi la quinta parte de las personas con VIH/sida manifestaron pérdida de peso con relación al peso ideal.

El colesterol total mostró valores medios superiores en las mujeres, con una frecuencia de hipocolesterolemia significativamente superior en los hombres, mientras que la hipertrigliceridemia prevaleció en un poco más de la quinta parte de los hombres y mujeres, y resultó independiente del sexo. La creatinina sérica mostró valores medios superiores en los hombres, con una frecuencia de afectación significativamente superior en este sexo con relación a las mujeres. El resto de las variables resultaron independientes del sexo ($p > 0,05$). Obsérvese una afectación mínima de la albúmina sérica, la transferrina y las proteínas totales. Con excepción de las proteínas totales cuyo valor medio tanto general como por sexos estuvo por encima del límite superior establecido (intervalo de referencia: 60-80 gr/L), las medias obtenidas de forma global y por sexos individuales, del resto de las variables

bioquímicas, estuvieron en el rango de referencia establecido para individuos seronegativos y supuestamente sanos.

Tabla V. Características antropométricas de las personas con VIH/sida de la población estudiada

Variables antropométricas	(media ± DE)	Afectación Frecuencia absoluta[%]
Talla *, cm	167,5 ± 8,5 * { Hombres: 170 ± 0,06 Mujeres: 157±0,06	
Peso, kg	66,1 ± 11,5 * { Hombres: 68,0 ±11,1 Mujeres:63,1±12,9	Pérdida de Peso >10%: 42[19,4]
CB, cm	28,3 ± 3,3	< Punto de corte Hombres: 25[15,9] Mujeres: 4 [6,7]
PT, mm	14,9 ± 9,2 * { Hombres: 11,4 ±12,4 Mujeres: 24,1±9,1	< Punto de corte Hombres: 8 [5,1] Mujeres: 3 [5,0]
AGB, cm ²	19,3: ±12,2 * { Hombres: 15,3±8,9 Mujeres: 29,9±13,4	< Punto de corte Hombres: 5[3,2] Mujeres: 3 [5,0]
CMB, cm	23,6 ± 3,2 * { Hombres: 24,7±2,5 Mujeres: 20,5±2,2	< Punto de corte Hombres: 57 [36,3] Mujeres: 23 [38,3]
PC, cm	83,5±10,2	> Punto de corte* Hombres: 26 [16,6] Mujeres: 34 [56,7]
ICC	0,89±0,06 * { Hombres: 0,90±0,06 Mujeres: 0,85±0,06	> Punto de corte* Hombres: 41 [26,1] Mujeres: 49 [81,7]

*Significación de las diferencias observadas: p < 0,05. DE: Desviación Estándar. Tamaño de la serie: 217. Fuente: Registros del estudio

Tabla VI. Características bioquímicas de las personas con VIH/sida de la población estudiada

Variables bioquímicas	(media ± DE)	Afectación Frecuencia absoluta [%]
Transferrina, g.L ⁻¹	3,1±0,6	< Punto de corte: 9 [4,1]
Albúmina sérica, g.L ⁻¹	44,3±5,6	< Punto de corte: 8 [3,7]
Proteínas Totales, g.L ⁻¹	85,9±8,4	< Punto de corte: 3 [1,4] > Punto de corte: 77 [35,5]
Creatinina, mmol/L	73,8±13,4	< Punto de corte*
* {	Hombres: 76,7±12,2	Hombres: 15 [9,6]
* }	Mujeres: 66,3±13,6	Mujeres: 1 [1,7]
Colesterol, mmol/L	4,17±1,08	< Punto de corte*
* {	Hombres: 4,03±1,07	Hombres: 46 [29,3]
* }	Mujeres: 4,57±1,03	Mujeres: 7 [11,7]
Triacilglicéridos, mmol/L	1,56±1,18	> Punto de corte Hombres: 5 [3,2] Mujeres: 2 [3,3] < Punto de corte Hombres: 23 [14,6] Mujeres : 3 [5,0]
		> Punto de corte Hombres: 45 [28,7] Mujeres: 14 [23,3]

*Significación de las diferencias observadas: $p < 0,05$. DE: Desviación estándar
Tamaño de la serie: 217. Fuente: Registros del estudio

III.4. Influencia de la terapia antirretroviral sobre indicadores del estado nutricional en las personas con VIH/sida

Las Tablas VII y VIII muestran respectivamente, la comparación de los valores centrales para las variables antropométricas y bioquímicas, de los integrantes de la serie de estudio cuando se segregaron según el estado de la TAR.

Con relación a las variables antropométricas, solo se encontró un aumento significativo del perímetro de la cintura y del ICC en el grupo de personas con

VIH/sida que se incorporaron al estudio expuestos a algún tipo de combinación de fármacos ARV (tabla VII).

Tabla VII. Influencia de la terapia antirretroviral sobre variables antropométricas, en las personas con VIH/sida de la población estudiada

Variables antropométricas	TAR		Prueba de Mann-Whitney	
	Tratados media ± DE mediana [LI-LS]	No tratados media ± DE mediana [LI-LS]	Z	p
Peso, kg	67,3±12,0 65,5[48,0-112,0]	66,3±11,7 65,5[43,5-113,0]	-0,299	0,76
IMC, kg/m ²	24,2±4,0 23,9[16,0-36,6]	23,5±3,8 22,9[17,2-43,5]	-1,507	0,13
PT, mm	15,6±9,8 13,0[4,5-42,0]	14,5±8,6 11,6[4,1-40,0]	-0,389	0,70
AGB, cm ²	20,3±13,2 16,2[5,0-64,9]	18,8±11,6 15,3[5,4-65,4]	-0,51	0,61
CB, cm	28,5±3,1 28,0[22,0-37,5]	28,2±3,2 28,0[21,5-39,5]	-0,511	0,61
CMB, cm	23,5±3,2 23,6[17,9-30,9]	23,6±3,1 23,5[15,2-35,3]	-0,107	0,92
PC, cm	85,4±9,9 83,0[68,0-119,0]	82,6±10,3 80,0 [61,0-116,0]	-2,317	0,02
ICC	0,90±0,06 0,91[0,75-1,04]	0,88±0,06 0,88[0,71-1,04]	-2,266	0,02

Tamaño de la serie: 217. Fuente: Registros del estudio.

DE: Desviación Estándar; LI: Límite Inferior; LS: Límite Superior; Z: estadígrafo; p: probabilidad.

Por otro lado, las proteínas totales y la creatinina sérica mostraron medias superiores en el grupo no expuesto al TAR, mientras que el colesterol total, los triacilglicéridos séricos y las VLDL-c, aumentaron de forma significativa en aquellos individuos expuestos a los ARV, de manera que el efecto de la TAR sobre los niveles séricos

del colesterol total y los triacilglicéridos no repercutió directamente sobre las HDL-c ni las LDL-c.

Tabla VIII. Influencia de la terapia antirretroviral sobre variables bioquímicas, en las personas con VIH/sida de la población estudiada

Variables bioquímicas	TAR		Prueba de Mann-Whitney	
	Tratados media±DE mediana [LI-LS]	No tratados media±DE mediana [LI-LS]	Z	p
Transferrina, g.L ⁻¹	3,1±0,6 3,02[1,2-4,7]	3,1±0,7 3,06[1,1-5,5]	-0,564	0,57
Albúmina, g.L ⁻¹	44,3±4,5 44,8[29,7-65,6]	44,3±6,1 44,4[17,1-69,1]	-0,231	0,82
Proteínas totales, g.L ⁻¹	83,0±5,7 84,0[62,0-95,6]	87,6±6,4 87,0[63,1-106,9]	-3,996	<0,001
Creatinina, mmol/L	71,8±13,6 70,2[36,0-108,0]	74,8±13,3 75,7[42,4-106,0]	-2,343	0,02
Colesterol, mmol/L	4,5±1,1 4,3[2,4-7,4]	4,0±1,1 4,0[0,7-7,2]	-2,984	0,003
Triacilglicéridos, mmol/L	2,0±1,4 1,59[0,4-8,3]	1,4±1,0 1,04[0,1-5,9]	-3,865	<0,001
VLDL-c, mmol/L	0,90±0,64 0,74[0,16-3,75]	0,62±0,46 0,47[0,05-2,67]	-3,804	<0,001
LDL-c, mmol/L	2,84±1,03 2,81[0,22-5,79]	2,75±0,95 2,69[0,12-5,90]	-0,616	0,54
HDL-c, mmol/L	0,76±0,37	0,68±0,22	-1,059	0,29

Tamaño de la serie: 217. Fuente: Registros del estudio. LI: Límite Inferior; LS: Límite Superior; Z: estadígrafo; p: probabilidad.

III.5. Evaluación del estado nutricional de las personas con VIH/sida según diferentes métodos. Asociación con el estado de la terapia antirretroviral y los conteos de las células T CD4+

En la figura 1 aparece representado el resultado de la evaluación nutricional realizada a todos los integrantes de la serie de estudio en el momento de inclusión en el mismo. Se utilizaron tres métodos de evaluación: el algoritmo de Chang, la VGS adaptada al VIH y el IMC. El porcentaje de individuos con desnutrición en el momento de reclutamiento fue bajo con los tres métodos utilizados (7,8% con el método de Chang; 11,1% con la Valoración Global Subjetiva adaptada al VIH y 3,7% con el IMC).

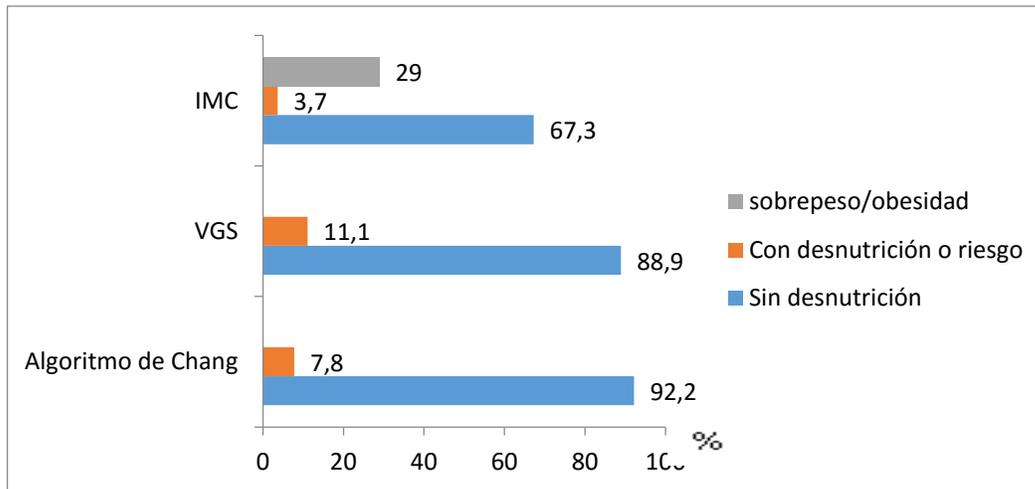


Fig. 1. Estado nutricional de los integrantes de la serie de estudio según diferentes métodos/herramientas de evaluación (VGS: Valoración Global Subjetiva; IMC: Índice de Masa Corporal)

Al utilizar el IMC como indicador nutricional antropométrico, se encontró un 29% de los individuos clasificados con sobrepeso u obesidad y un predominio de normopesos (67,3%), es decir de individuos con un IMC entre 18,5 y 24,9 Kg/m².

La Tabla IX muestra la frecuencia de desnutrición devuelta con cada herramienta/método de evaluación, ajustada según el estado de la TAR. La frecuencia de desnutrición fue independiente de la TAR:

- *IMC*: Tratados= 4,2% vs. No Tratados = 3,4% ($\chi^2 = 0,07$; $p > 0,05$);

- *Algoritmo de Chang*: Tratados= 8,3% vs. No Tratados= 7,6% ($\chi^2 = 0,037$; $p > 0,05$);
- *VGS*: Tratados= 13,8% vs. No Tratados= 9,7% ($\chi^2 = 0,87$; $p > 0,05$).

La frecuencia de desnutrición en cada grupo de personas con VIH/sida (I, II III y IV), según la herramienta/método de evaluación, se muestra en la Figura 2. Los 3 métodos coincidieron en concentrar la mayor frecuencia de desnutridos entre los individuos con VIH no tratados que se presentaron con conteos $CD4 < 350$ células. mm^{-3} (grupo II). El algoritmo de Chang y la VGS también identificaron una proporción mayor del 10% de desnutridos en el grupo IV (tratados con $CD4 < 350$ células. mm^{-3}) como desnutridos. No obstante, estas diferencias no mostraron significación estadística: (Grupo II: Chi cuadrado= 1,58 y $p=0,45$; Grupo IV: Chi cuadrado=2,65 y $p=0,26$); por lo cual, la proporción de desnutridos del grupo II y IV fue independiente del método/herramienta de evaluación utilizada.

El IMC fue el método de evaluación nutricional que detectó menor cantidad de individuos con desnutrición en todos los grupos (I, II, III, IV).

Tabla IX. Asociación entre el estado nutricional y el estado de la terapia antirretroviral en el momento de admisión en el estudio

Herramienta/método de evaluación	TAR		Interpretación OR [IC: 95 %]
	Tratados	No Tratados	
Índice de Masa Corporal, $kg.m^{-2}$			
- Desnutridos: $< 18,5$	3	5	0,21 (0,28-5,24)
- No Desnutridos: $\geq 18,5$	69	140	
Algoritmo de Chang			
- Desnutridos	6	11	1,1 (0,39-3,12)
- No Desnutridos	66	134	
Valoración Global Subjetiva			
- Desnutridos: Puntaje B/C	10	14	1,5 (0,63-3,58)
- No Desnutridos: Puntaje A	62	131	

Tamaño de la serie: 217. Fuente: Registros del estudio. p: probabilidad. IC: Intervalo de confianza del OR al 95%

La Tabla X muestra el estudio de asociación entre el estado nutricional y los conteos de las células T CD4+. La fuerza de asociación no alcanzó significación estadística para ninguno de los métodos/herramientas de evaluación utilizados.

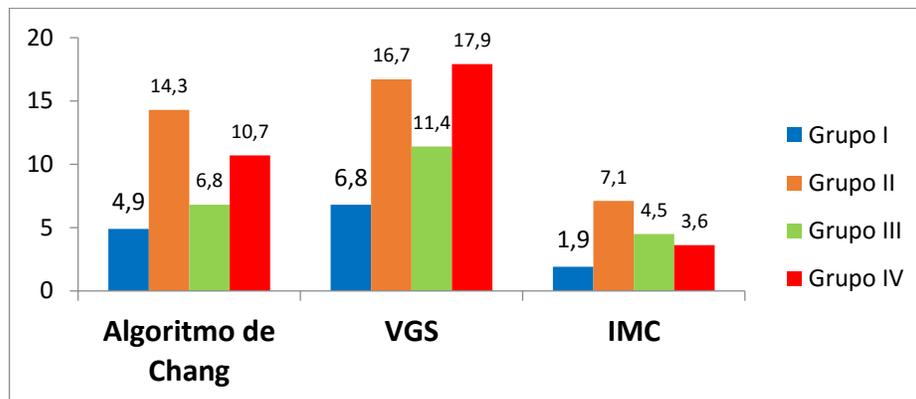


Fig. 2. Frecuencia de desnutrición observada con cada herramienta/método de evaluación, en cada grupo, definido según el estado de la TAR y los conteos CD4 en el momento de admisión en el estudio (VGS= Valoración Global Subjetiva; IMC= Índice de Masa Corporal).

Tabla X. Estudio de asociación entre el estado nutricional y los conteos de las células T CD4+

Herramienta/método de evaluación	CD4+		Interpretación
	< 350	≥ 350	
Índice de Masa Corporal, kg.m ⁻²			
- Desnutridos: < 18,5	4	4	p > 0,05
- No Desnutridos: ≥ 18,5	66	143	OR = 2,17 IC.[0,5 – 8,9]
Algoritmo de Chang			
- Desnutridos	9	8	p = 0,057
- No Desnutridos	61	139	OR = 2,56 IC.[0,9 – 6,9]
Valoración Global Subjetiva			
- Desnutridos: Puntaje B/C	12	12	p = 0,049
- No Desnutridos: Puntaje A	58	135	OR = 2,330 IC.[0,98 – 5,48]
	70	147	

Tamaño de la serie: 217. Fuente: Registros del estudio. p: probabilidad. IC: Intervalo de confianza del OR al 95%

La Tabla XI muestra los resultados del análisis multivariado por regresión logística binaria al evaluar la influencia concurrente del estado de la TAR y el estado nutricional sobre los conteos CD4+. Se asumió que el comportamiento del estado de la TAR fue independiente de los conteos CD4+, como se demostró anteriormente (tabla IV). El odds-ratio (OR) es un indicador de la fuerza de la asociación entre la variable dependiente (los conteos CD4+) y las variables independientes; en este caso, el resultado de la evaluación nutricional obtenido con cada una de las herramientas o método utilizado (IMC, Algoritmo de Chang y VGS).

Tabla XI. Resultados de la regresión logística binaria en el estudio de asociación entre el estado de la TAR y el estado nutricional, con los conteos CD4+

Variables independientes	Categorías	Variable dependiente			
		CD4<350: 1 CD4≥350: 0		CD4<200: 1 CD4≥200: 0	
		OR [I.C. 95,0% para OR]	p	OR [I.C. 95,0% para OR]	p
IMC					
TAR	1: Tratado	1,555	0,156	0,921	0,866
	0: No tratado	[0,86-2,82]		[0,36-2,38]	
Estado nutricional	1: Desnutrido	2,141	0,295	3,162	0,176
	0: No desnutrido	[0,52-8,89]		[0,59-16,74]	
Chang					
TAR	1: Tratado	1,560	0,146	0,907	0,845
	0: No Tratado	[0,86-2,84]		[0,34-2,41]	
Estado nutricional	1: Desnutrido	2,563	0,066	6,290	0,001
	0: No desnutrido	[0,94-6,99]		[2,06-19,26]	
VGS					
TAR	1: Tratado	1,515	0,175	0,901	0,845
	0: No Tratado	[0,83-2,76]		[0,35-2,33]	
Estado nutricional	1: Desnutrido	2,254	0,065	1,964	0,26
	0: No desnutrido	[0,95-5,34]		[0,60-6,40]	

Legenda: I.C. Intervalo de Confianza al 95% para el OR; IMC= Índice de Masa Corporal
ESG= Encuesta Subjetiva Global.

La asociación entre los conteos CD4+ y el estado nutricional, después de ajustado el efecto de la TAR, fue como sigue:

- *IMC*: $OR_{\text{RegresiónLogística}} = 2,141$; $p = 0,295$
- *Algoritmo de Chang*: $OR_{\text{RegresiónLogística}} = 2,563$; $p = 0,066$
- *VGS*: $OR_{\text{RegresiónLogística}} = 2,254$; $p = 0,065$

En cualquiera de los 3 casos, no se encontró asociación entre el estado nutricional y los conteos CD4+ al utilizar como punto de corte el criterio inmunológico de TAR ($CD4 < 350:1$ y $CD4 \geq 350:0$), aún después de corregir el efecto de la TAR. El valor de probabilidad fue superior a 0,05 y el intervalo de confianza para el OR pasa por la unidad, con las tres herramientas/método de evaluación nutricional utilizado.

Cuando se repitió el estudio, pero utilizando como variable dependiente el conteo de los CD4 con el punto de corte correspondiente al criteriodefinitorio de sida ($CD4 < 200:1$ y $CD4 \geq 200:0$), el IMC y la VGS mostraron resultados similares al descrito anteriormente, sin embargo, el algoritmo de Chang se asoció con el conteo de las células T CD4+; $OR_{\text{RegresiónLogística}} = 6,290[2,06-19,26]$ ($p = 0,001$), de manera que una persona con VIH/sida clasificada como desnutrida según el algoritmo de Chang, tiene un riesgo seis veces mayor de tener un conteo de CD4 por debajo de 200 células/mm³, que aquellas no desnutridas según dicha herramienta de evaluación nutricional.

III.6. Asociación entre variables nutricionales cuantitativas en el momento inicial y sus cambios relativos en un año de evolución, con el conteo de los linfocitos T CD4+ al concluir el período de seguimiento

Después de la evaluación nutricional e inmunológica inicial en el momento de inclusión en el estudio, solo fue posible evaluar al año a 118 individuos con VIH, de ellos, 46 (38,9%) en el momento de la admisión en el estudio ya estaban con TAR instalada, y el 69,6% (32/46) de los mismos llevaban más de 2 años expuestos a los ARV. En ese intervalo de tiempo, 36 de los individuos que inicialmente fueron distribuidos en los grupos conformados según el conteo inicial de las células T CD4+

(≥ 350 y < 350) y el estado de la TAR, cambiaron de grupo, tal y como se muestra en la tabla XII.

Tabla XII. Cambios de grupo de los integrantes del estudio en un año de evolución

Grupos	En el momento inicial	Grupos al año de evolución			
		I n [%]	II n [%]	III n [%]	IV n [%]
I	49	34 [69,4]	9 [18,3]	4 [8,2]	2 [4,1]
II	23	2 [8,7]	10 [43,5]	5 [21,7]	6 [26,1]
III	26	-	-	22 [84,6]	4 [15,4]
IV	20	-	-	4 [20]	16 [80]
Total	118	40[33,9]	19[16,1]	35[29,7]	24[20,3]

Tamaño de la serie: 118. Fuente: Registros del estudio.

Se observó que en todos los casos, integrantes de un grupo en el momento inicial experimentaron cambio de grupo en el intervalo de un año. Los grupos bajo TAR (III y IV) fueron los que en menor proporción cambiaron su condición inicial, solo 4/26 individuos del grupo III disminuyeron la cantidad de células T CD4+ por debajo de 350 y pasaron al grupo IV, mientras que 4/20 del grupo IV elevaron los CD4 y pasaron al grupo III. El grupo II que se incorporó al estudio sin TAR y con criterio inmunológico para la misma ($CD4 < 350$) fue el que en mayor proporción cambió de grupo, 11/23 pasaron a formar parte del grupo con TAR y 2/23 mejoraron su estado inmunológico sin ARV. Quince de los integrantes del grupo I, que se reclutaron con un estado inmunológico aceptable ($CD4 > 350$) y sin TAR manifestaron una disminución de las células CD4, y a seis de ellos se les indicó TAR.

III.6.1. Selección de las variables nutricionales para el estudio de asociación por análisis multivariado

Se compararon los valores centrales de todas las variables nutricionales en el momento inicial y de sus respectivos gradientes en un año de evolución, en los grupos definidos por el conteo CD4 al concluir el año de seguimiento ($CD4_2 \geq 350$ y $CD4_2 < 350$). Las variables cuantitativas que se seleccionaron para introducirlas como variables independientes en el análisis de regresión logística fueron aquellas que alcanzaron una significación de hasta un 15% y se muestran en la tabla XIII.

Del conjunto de variables bioquímicas solamente el valor medio de la albúmina resultó diferente entre los grupos definidos por la variable dependiente. Las variables antropométricas tuvieron mayor representación con sus gradientes: GIMC, GCB y GAGB. En todas estas variables nutricionales se encontró un valor medio inferior en el grupo de personas VIH/sida con mayor deterioro de su sistema inmunológico según el conteo CD4 ($CD4_2 < 350$).

Tabla XIII. Variables nutricionales que aportaron diferencias a un nivel de significación de hasta un 15% entre los grupos definidos por el conteo de las células T CD4+ ($CD4_{(2)} \geq 350$; $CD4_{(2)} < 350$) al finalizar el año de seguimiento

Variable	CD4 ₂ ≥ 350	CD4 ₂ < 350	Prueba U de Mann Whitney	
	Media ± DE Mediana [LI-LS]	Media ± DE Mediana [LI-LS]	Z	p
GCB	0,005±0,046 0,00 [-0,07-0,21]	-0,012±0,06 -0,02[-0,15-0,15]	-1,858	0,06
GIMC	0,015±0,06 0,006[-0,15-0,19]	-0,018±0,05 -0,02[-0,09-0,18]	-3,574	<0,001
GAGB	0,036±0,28 -0,029[-0,42-1,29]	-0,067±0,19 -0,09[-0,45-0,61]	-1,630	0,10
Alb1	45,3±4,4 45,5[33,7-56,6]	43,8±4,1 44,3[27,8-51,0]	-2,092	0,04

LI= Límite Inferior (valor mínimo); LS=Límite Superior (valor máximo); DE: Desviación Estándar; Z: Estadígrafo; p: probabilidad

Es importante resaltar que la pérdida relativa del peso, representada en este caso por el GIMC, como variable antropométrica que indica la preservación de todos los compartimientos del cuerpo, fue altamente significativa en un año de evolución para aquellas personas con VIH/sida que al final de dicho período de tiempo tenían un conteo de las células CD4+ por debajo de 350 células.mm⁻³.

III.6.2. La regresión logística binaria como modelo matemático de asociación entre variables nutricionales cuantitativas en el momento inicial y sus cambios relativos durante un año de evolución, con el conteo de las células T CD4+ al final del período

En la tabla XIV se resumen los resultados del análisis multivariado de regresión logística utilizando como variable dependiente el conteo de las células T CD4+ al año (CD4₂<350=1 y CD4₂≥350=0). Se utilizó el método de selección por pasos hacia delante y se incluyeron como variables independientes las variables nutricionales cuantitativas mostradas en la tabla XIII, aunque GAGB y GCB, no resultaron significativas al 5%, se decidió incorporarlas al análisis porque no sobrepasaron el umbral fijado en términos de significación para este estudio. El modelo resultante sólo incluyó la constante y GIMC.

Tabla XIV. Estimación de la función de regresión logística usando como variable independiente el GIMC y como variable dependiente el conteo de las células T CD4+ al año de seguimiento (CD4₂<350=1 y CD4₂≥350=0).

Variables independientes	β	p	Exp(β)	I.C. 95,0% para EXP(β).	
				Inferior	Superior
GIMC	-12,289	0,004	4,60E-06	0,000	0,021
Constante	-0,591	0,003	0,554		

Leyenda: β: Coeficiente de cada variable independiente en el modelo logístico
Exp(β)= Exponencial del coeficiente (OR)

III.6.2.1. Modelos matemáticos de asociación entre los cambios relativos del IMC durante un año de evolución y el conteo de las células T CD4+ al final del período

El modelo logístico obtenido (Modelo I), a partir de los resultados representados en la tabla XII, resultó ser el siguiente:

$$\text{Probabilidad (CD4}_2 < 350) = \frac{1}{1 + e^{-(0,591 - 12,289\text{GIMC})}}$$

Este modelo generó una clasificación correcta de casos del 68,6% y aunque la especificidad fue del 90,7%, la sensibilidad fue muy baja, sólo 30,2%.

El valor negativo de beta para GIMC (-12,289) es indicativo de que el incremento del GIMC disminuye el riesgo de tener un valor $\text{CD4}_2 < 350$.

Se estudió el posible efecto confusor de la variable grupos sobre el GIMC (modelo II), para ello se utilizó el método introducir y la salida del programa SPSS que se obtuvo aparece en la tabla XV.

También se estudiaron las posibles interacciones de la variable grupos con otras variables categóricas (sexo, edad de la persona con VIH/sida en el momento de incorporarse al estudio, años de diagnóstico VIH+, años con TAV para los grupos expuestos a los antirretrovirales) que pudieran confundir su relación con el conteo de los linfocitos T CD4+ al final del año de seguimiento. Ninguna de estas variables confunde la relación de la variable respuesta (CD4_2) con los grupos, tal y como se muestra en el anexo XIII.

Tabla XV. Estimación de la función de regresión logística con el GIMC ajustado para variable grupos. Variable dependiente: conteo de las células CD4+ (CD4<350=1 y CD4≥350=0).

Variables independientes	β	p	Exp(β)	I.C. 95,0% para EXP(β).	
				Inferior	Superior
GIMC	-12,845	0,005	2,63E-06	0,000	0,019
Grupo II (Z2)	1,396	0,014	4,038	1,324	12,315
Grupo III (Z3)	-0,556	0,398	0,574	0,158	2,085
Grupo IV (Z4)	2,718	0,000	15,14	3,778	60,708
Constante	-1,264	0,000	0,283		

Leyenda: β=Coeficiente de cada variable independiente en el modelo logístico; Exp(β)= Exponencial del coeficiente β (OR)

En comparación con el modelo I, se presentan además de los resultados comentados para la variable GIMC y la constante, estos mismos valores para las variables dummy, sólo que la interpretación de Exp(B) tiene un significado diferente al resto de las variables predictoras. El exponencial del coeficiente correspondiente a una variable dummy estima la magnitud en que varía el riesgo de que ocurra el suceso (CD4<350) comparada esa categoría con la de referencia, en este caso el grupo I.

Como se observa en la tabla XV, para el mismo valor de GIMC, un individuo clasificado en el grupo II tiene un riesgo que es 4,038 veces el del grupo I, y uno del grupo IV, tiene más de 15 veces el riesgo de uno del grupo I de tener al cabo del año un conteo de linfocitos T CD4+ por debajo de 350. El riesgo de los individuos del grupo I es $1/0,574 = 1,74$ veces el del grupo III.

El modelo resultante fue el siguiente:

$$\text{Probabilidad (CD42 < 350)} = \frac{1}{1 + e^{-(-1,264 - 12,845\text{GIMC} + 1,396\text{Z2} - 0,556\text{Z3} + 2,718\text{Z4})}}$$

Con este modelo se obtuvo una clasificación correcta de casos del 80,5%, presentó una especificidad del 92% y una sensibilidad de 60,5%.

El cambio en el coeficiente de GIMC, con relación al modelo I, fue solo un 4,5% $[(-12,845 - (-12,289)) / -12,289 = 0,045]$ y mantuvo su signo.

Para cada uno de los grupos se pudo encontrar un modelo particular al asignar los valores respectivos de las variables ficticias. En el modelo II, se sustituyeron los valores de las variables dummy en correspondencia con la codificación definida para los grupos. En la tabla XVI se muestran las ecuaciones estimadas, particulares para cada uno de los grupos.

En la última columna de la tabla XVI, aparece para cada uno de los grupos a partir de qué valor aproximado del GIMC se considera que es más probable que un paciente alcance un nivel de linfocitos T CD4+ por debajo de 350 al cabo de un año. En ambos modelos, el general y los específicos por grupo, el valor de corte aplicado fue 0,5. Como se puede apreciar, los grupos que en el momento inicial tenían valores de CD4 por debajo de 350 (II y IV) aun con una ganancia de IMC tienen riesgo de que al cabo del año se mantengan por debajo de ese valor, aunque la situación es más severa para los pacientes del grupo IV, ya que aun con una ganancia promedio del 11,32 % en el IMC en el período de un año, pueden tener un conteo de células T CD4+ por debajo de 350 al final de dicho período.

Tabla XVI. Modelos logísticos específicos de grupo derivados del modelo II.

Grupo	Valores de Z_i	Ecuación Resultante $Pr(CD4 < 350) =$	GIMC para el valor de corte de 0,5
I	$Z_2=0, Z_3=0, Z_4=0$	$\frac{1}{1 + e^{1,264 + 12,845gimc}}$	-0,0984 (-9,84%)
II	$Z_2=1, Z_3=0, Z_4=0$	$\frac{1}{1 + e^{-0,132 + 12,845gimc}}$	0,0103 (1,03%)
III	$Z_2=0, Z_3=1, Z_4=0$	$\frac{1}{1 + e^{1,82 + 12,845gimc}}$	-0,1417 (-14,17%)
IV	$Z_2=0, Z_3=0, Z_4=1$	$\frac{1}{1 + e^{-1,454 + 12,845gimc}}$	0,1132 (11,32%)

Leyenda: Pr=Probabilidad; Z_i : Codificación de las variables dummy

Las curvas logísticas estimadas para cada grupo se representaron en la figura 3 con el uso del programa MatLab. En el eje de las abscisas figura el GIMC que se ha representado en el intervalo [-0,4; 0,4]. En el eje perpendicular al del GIMC aparecen los valores de probabilidad en el intervalo [0; 1]. Se puede observar que independientemente del grupo, los valores más altos de probabilidad están asociados

a valores negativos de GIMC, es decir, a mayores pérdidas del IMC (valores negativos), habrá una mayor probabilidad de que el conteo de linfocitos T CD4+ al año de seguimiento sea inferior a 350 células. mm^{-3} , las curvas estarían por encima de $p=0,5$ que es el valor de probabilidad utilizado para la clasificación. El valor de probabilidad disminuye en la medida que las pérdidas de IMC sean menores o que haya ganancia, valores positivos del GIMC, por lo que habrá una menor probabilidad de que el conteo de linfocitos T CD4+ al año de seguimiento sea inferior a 350 células/ mm^3 . Si se hace un corte imaginario a nivel de $p=0,5$ (línea horizontal paralela al eje de las abscisas) se observan con mayor claridad los resultados comentados acerca de la última columna de la tabla XVI. Se debe tener en cuenta que estos son valores aproximados, obtenidos de representar las curvas logísticas estimadas y buscar las coordenadas de los puntos donde se cortan estas curvas con la línea de probabilidad $p=0,5$.

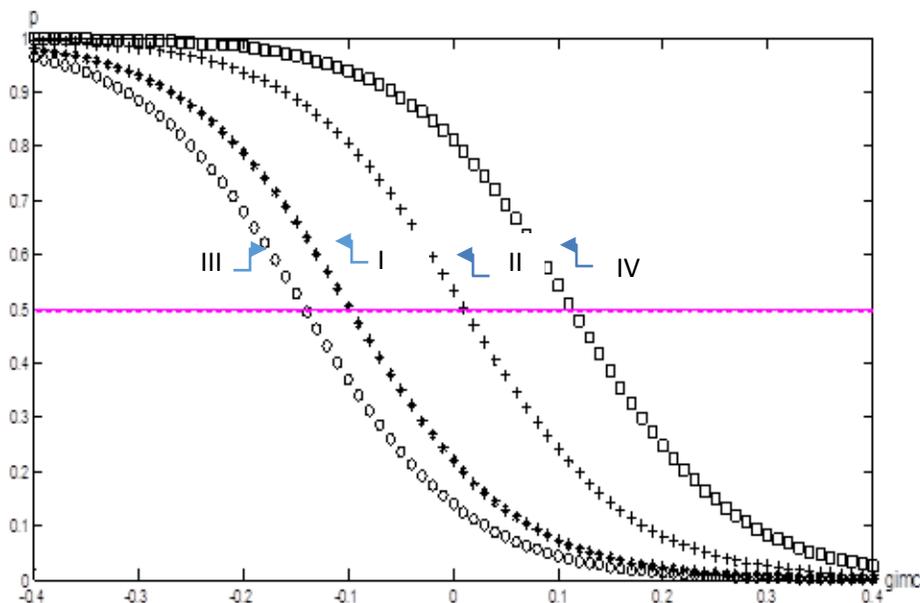


Fig. 3. Curvas logísticas para cada grupo con el modelo II. Eje X: GIMC (-0,4; 0,4). Eje Y: Probabilidad (0; 1). I, II, III y IV: Grupos. Línea horizontal paralela al eje X: $p=0,5$ (probabilidad de referencia; por encima, aumenta la probabilidad de tener al año un conteo de $\text{CD4}<350$, por debajo, la probabilidad disminuye).

III.7. Obtención de un modelo logístico estándar que utilice como variable independiente los cambios relativos del conteo absoluto de los linfocitos T CD4+ en el período de tiempo evaluado

Para lograr un patrón de comparación de los modelos logístico I y II, anteriormente descritos, con uno que tuviese en cuenta el estándar de oro utilizado tanto para el seguimiento de las personas con VIH/sida, como en el monitoreo de la respuesta a la TAR: el conteo de las células T CD4+, se procedió a desarrollar un modelo donde la variable predictora fuera el cambio relativo de los CD4 en el período de un año de seguimiento (GCD4) ajustado para los grupos (tabla XVII).

Tabla XVII. Estimación de la función de regresión logística usando como variable independiente el GCD4 ajustado para los grupos. Variable dependiente: Conteo de las células CD4+ como criterio de TAR (CD4<350=1 y CD4≥350=0).

Variables independientes	β	p	Exp(β)	I.C. 95,0% para EXP(β).	
				Inferior	Superior
GCD4	-2,372	0,000	0,093	0,025	0,348
Z2	2,614	0,000	13,650	3,415	54,556
Z3	-0,245	0,714	0,782	0,210	2,909
Z4	4,199	0,000	66,640	10,436	425,520
Constante	-1,723	0,000	0,178		

Leyenda: β= Coeficiente de cada variable independiente en el modelo logístico.
Exp(β)= Exponencial del coeficiente β (OR)

El modelo estimado fue:

$$\text{Probabilidad (CD42 < 350)} = \frac{1}{1 + e^{-(-1,723 - 2,372\text{GCD4} + 2,614\text{Z}_2 - 0,245\text{Z}_3 + 4,199\text{Z}_4)}}$$

Este modelo clasificó correctamente el 81,5 % de los casos, presentó una especificidad del 92,1 % y sensibilidad de 62,8%.

III.9.Comparación de los modelos matemáticos obtenidos a partir de los cambios relativos del IMC, con el modelo logístico estándar

La comparación de los modelos I y II con el modelo estándar (modelo III), aparece en la tabla XVIII.

En los tres modelos los valores de especificidad fueron mayores que los de sensibilidad, es decir la capacidad de predecir un conteo de $CD4 \geq 350$ al año de evolución fue mayor que la capacidad para predecir un conteo de CD4 por debajo de ese valor.

Los modelos II y III fueron similares en cuanto a especificidad, sensibilidad, porcentaje de clasificación correcta global y los valores predictivos positivos y negativos, ambos modelos resultaron superiores al modelo I para predecir un conteo de células T CD4+ por debajo de 350 al año de evolución.

Tabla XVIII. Criterios de comparación de los modelos.

Modelos	p	% de clasificación correcta	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	VPP	VPN
GIMC	0,004	68,6	90,7	30,2	0,65	0,69
GIMC y grupos	0,005	80,5	92	60,5	0,81	0,80
GCD4 y grupos	<0,001	81,5	92,1	62,8	0,82	0,81

**Leyenda: VPP= Valor predictivo del resultado positivo
VPN= Valor predictivo del resultado negativo**

La comparación de los modelos II y III se realizó además mediante la determinación del área bajo la curva ROC y sus respectivos intervalos de confianza. Ambos modelos aportan una alta probabilidad de discriminar entre pacientes con CD4 por

debajo de 350 y aquellos con valores mayores o iguales a 350 al cabo de un año de seguimiento (tabla XIX y figura 4).

Tabla XIX. Comparación de los modelos mediante las curvas ROC

Modelo	Área bajo la curva	Significación (p)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite Superior
II	0,8320	< 0,001	0,754	0,909
III	0,8901	< 0,001	0,825	0,954

En los dos modelos estimados los valores de significación son inferiores a 0,05 por lo que se puede rechazar la hipótesis nula y concluir que el área bajo la curva ROC, es significativamente distinta de 0,5. En términos probabilísticos; en pacientes con VIH la probabilidad de distinguir entre un individuo con $CD4 < 350$ y otro con $CD4 \geq 350$, es estadísticamente diferente de 0,5. Los dos modelos resultaron útiles para hacer esta discriminación. Al comparar los valores de las áreas (tabla XIX) y la figura 4 que muestra la distancia de cada una de las curvas hasta la diagonal de referencia, se puede concluir que las curvas generadas a partir de las probabilidades pronosticadas por ambos modelos muestran una discriminación excelente ($0.8 \leq ROC < 0.9$).

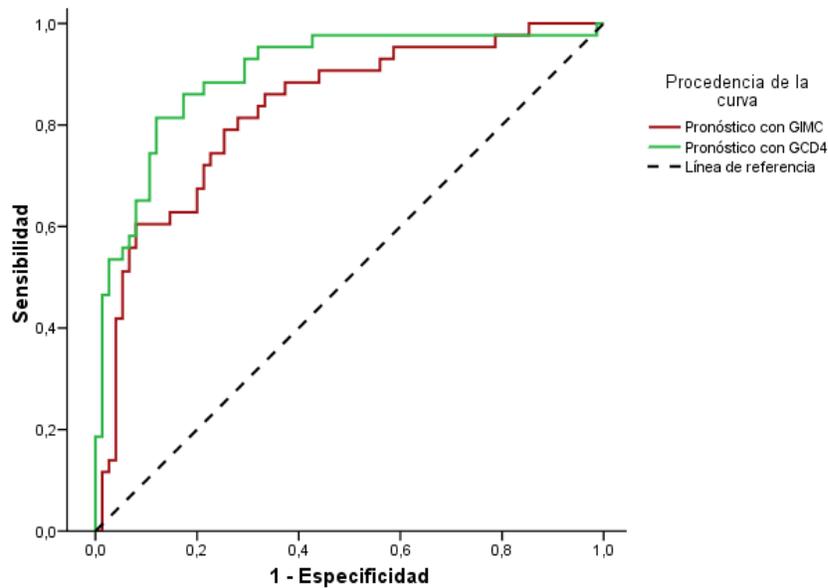


Fig. 4. Curvas ROC para la probabilidad pronosticada de los modelos II y III (ajustados con los grupos). Eje Y: Sensibilidad o fracción de verdaderos positivos. Eje X: 1-Especificidad o fracción de falsos positivos. Línea diagonal discontinua de 45°, desde la esquina inferior izquierda hasta la superior derecha: Línea de referencia para una probabilidad= 0,5; sin posibilidad de discriminación.

La comparación de las áreas bajo la curva de los modelos dio como resultado un valor de Chi cuadrado de 2,58 con una probabilidad de 0,108 que indica que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos modelos en cuanto al poder discriminatorio entre las dos categorías de la variable respuesta.

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

De los más de 34 millones de portadores del VIH en el mundo, 16 de ellos corresponden a mujeres adultas, por lo cual investigadores y organizaciones no gubernamentales (ONGs) han apuntado a una feminización de la epidemia (XIX Conferencia Internacional sobre el Sida, 2012). Sin embargo, en Cuba al igual que en otros países, las relaciones sexuales entre hombres continúan figurando en el centro de la epidemia, por lo que al cerrar el año 2013 se reportaba una razón de cuatro hombres por cada mujer contagiada. Actualmente el 80,8% de todos los infectados son hombres (MINSAP, 2014). El predominio del sexo masculino en el presente estudio es un reflejo del comportamiento de la epidemia cubana.

A pesar de que la infección por el VIH ya no es una enfermedad de los jóvenes (Rickabaugh et al.; 2010; Lazarus et al.; 2010), en el presente estudio predominaron las personas con un diagnóstico confirmatorio en edad joven (inferior a los 30 años) y en el momento de participar en el estudio la media de edad no sobrepasó los 35 años en ambos sexos, lo anterior minimiza en la población estudiada los efectos naturales de la edad avanzada con relación a las alteraciones metabólicas y sobre el sistema inmunológico del individuo (Somarriba et al.; 2010).

El conteo de los linfocitos T CD4+ se utiliza para monitorizar la progresión de la enfermedad en la infección por VIH, decidir el umbral para la iniciación de la terapia antirretroviral, controlar la eficacia de la misma e iniciar el tratamiento profiláctico de las infecciones oportunistas, y representa el indicador más importante de progresión de la enfermedad y del éxito del tratamiento antirretroviral en la infección por el VIH (Lifson et al.; 2011). Sus valores están influenciados por la raza, el sexo y los factores ambientales, por lo cual, los reportes internacionales sobre los rangos de normalidad en individuos seronegativos son muy variados (Carter, 2010), no obstante, el conteo normal de células CD4 positivas en un adulto se encuentra en un rango de 800 a 1 050 células/mm³, con un espectro de variación (2 desviaciones estándares) de 500 a 1 400 células/mm³, según refieren Noda et al.; (2013).

En la presente investigación, el recuento promedio de los linfocitos T CD4+ en los individuos con y sin TAR, en ambos sexos, y en los grupos segregados según los años de infección con VIH (≤ 5 y > 5 años), superó el valor de 400 células.mm⁻³, por lo que pudiera considerarse de forma general que el daño en el sistema inmune en la población de estudio es solo moderado, más aun si se tienen en cuenta los valores de referencia encontrados en otras áreas geográficas, que reportan valores mínimos del rango de normalidad en personas supuestamente sanas por debajo de 350 células.mm⁻³ (Thakar et al.; 2011).

Los recuentos de las células T CD4+ en un individuo con VIH/sida son consecuencia también del TAR (Pirrone et al.; 2013). El hecho de no encontrarse diferencias significativas en los valores centrales del conteo de las células T CD4+ en los grupos tratados y no tratados con ARV, pone en evidencia un fortalecimiento del sistema inmune de los pacientes una vez instaurada la TAR. Por otra parte, como la mayoría (87,5%) recibía terapia de primera línea, de producción nacional, este resultado pudiera validar la efectividad de dichos fármacos y la adecuada adherencia al tratamiento de los participantes en la investigación.

La influencia del sexo sobre el recuento de los linfocitos T CD4+ es controvertida. Se han reportado recuentos de células T CD4+ significativamente mayores en mujeres con relación a los hombres e independiente de la región geográfica de pertenencia (Thakar et al.; 2011; Grinsztejn et al.; 2011). Sin embargo, en un estudio previo realizado con el objetivo de establecer valores de referencias para subpoblaciones linfocitarias medidas por citometría de flujo, según género y edad en adultos, no encontraron diferencias entre los valores promedios para el conteo absoluto de las células T CD4+ según género en las edades de 36 -50 años (Jaldín-Fincati et al.; 2008).

En la presente investigación la media del conteo de las células TCD4+ en el sexo femenino fue ligeramente superior a la del masculino, a pesar de la baja representación de las mujeres con relación a los hombres, aspecto que responde a las características de la epidemia cubana discutida anteriormente.

Otros estudios aún más recientes reportan diferencias significativas entre los sexos, y han encontrado en las mujeres no solo valores relativamente altos de los linfocitos

T CD4+sino también menor carga viral, las diferencias entre sexos son explicadas a partir de los efectos inmunomoduladores de las principales hormonas sexuales femeninas, ya que los receptores para el estrógeno y la progesterona son expresados por más tipos de células inmunes, y los niveles de estas hormonas influyen en la expresión de CCR5 por las células T CD4+, así como en la producción de varias citoquinas (Shakya et al.; 2012).

Un grupo de investigadores demostró que las diferencias entre sexos tanto para la carga viral, como para el conteo de las células T CD4+ se mantenían en edades tempranas de la vida. En esa investigación las niñas tenían menores niveles de ARN-VIH y los mayores porcentajes de CD4. Estas diferencias significativas presentes en niños infectados por VIH antes del inicio de la pubertad sugieren diferencias genéticas intrínsecas entre los individuos de ambos sexos, sin relación con los niveles de hormonas sexuales (Ruel et al.; 2011).

La mayoría de los pacientes infectados por el VIH (80-90%) experimentan un lento descenso en el recuento de células T CD4+ tras 5-10 años de haber adquirido el VIH; son los denominados progresores a mediano plazo (Ameli et al.; 2007).

A pesar de que en el estudio los individuos con más de 5 años de diagnóstico VIH positivo tenían un recuento de las células T CD4+ significativamente más bajos que aquellos de más reciente diagnóstico, este grupo representó solo la tercera parte de la población (37%), y el valor medio del conteo CD4+, superó las 400 células/mm³, de manera que los efectos negativos del tiempo de infección con VIH, sobre la inmunidad celular descrito por otros investigadores (Somarriba et al.; 2010), pudieran no tener tanta influencia en el grupo de personas con VIH/sida estudiadas.

Las diferencias en la composición corporal entre hombres y mujeres a consecuencia del dimorfismo sexual son bien conocidas (Wells, 2007). En el presente estudio los hombres fueron más pesados y más altos que las mujeres. Por otra parte se encontraron valores superiores de los indicadores de grasa corporal en las mujeres (PT y AGB) y de masa muscular en los hombres (CMB).

En el sida los pacientes consumen más rápidamente la proteína muscular que sus reservas de grasa (Hasbum et al.; 2007), y el compartimiento magro se ve mucho más afectado. Los resultados del presente estudio reflejan lo anterior si se tiene en

cuenta la conservación del compartimiento graso representado por el PT y el AGB, y al mismo tiempo la afectación de la CMB, este fue el indicador más afectado independientemente del sexo. Estos resultados coinciden con otros estudios de evaluación nutricional realizados en personas con VIH/sida (Benavente.; 2011).

El catabolismo proteico en el sida aumenta con el avance de la enfermedad y responde fundamentalmente al aumento de las necesidades energéticas de las personas infectadas, las que son cubiertas principalmente a partir de los aminoácidos liberados del músculo esquelético debido a un aumento de la proteólisis y una disminución en la síntesis de proteínas. Este recambio inapropiado de las proteínas del organismo en estos individuos reduce su propia masa muscular con el fin de liberar aminoácidos que van al hígado para convertirse en glucosa mediante la gluconeogénesis hepática. (Linares et a.; 2003).

En un estudio en 133 pacientes con infección por VIH pertenecientes a diferentes estadios clínicos se demostró que los indicadores magros (CB y AMB) estaban más afectados en el género masculino, tal fue así que sus valores promedios estaban por debajo del 5 percentil, lo que refleja una gran depleción de dicho compartimiento en los hombres (Jaime et al.; 2006). Coincidentemente, un estudio previo realizado por nuestro equipo de investigadores en un grupo de individuos VIH positivos de diferentes estadios clínicos de la infección, no tratados con ARV, demostró al realizar la comparación de las medias por sexos individuales una disminución significativa de la CMB en el estadio más avanzado de la enfermedad, solo en el sexo masculino y no en el femenino (Linares et al.; 2003).

En el presente estudio aunque no se alcanzó significación estadística para las diferencias observadas en los porcentajes de afectación de la CB en ambos sexos, la misma fue mayor en los hombres (15,9% hombres vs 6,8% mujeres), lo que pudiera explicar los valores medios similares de dicha medida antropométrica para ambos sexos en la población estudiada.

Las diferencias encontradas con relación a los sexos para las medidas e indicadores antropométricos del compartimiento muscular se han justificado a partir del papel de las hormonas sexuales masculinas sobre las reservas proteicas del organismo. Durante la infección por el VIH descienden los niveles de testosterona en la

circulación (Moreno, 2010), lo que justifica al menos en parte, la pérdida de la proteína muscular que sufren los hombres con VIH.

También se ha sugerido que el VIH es capaz de provocar una respuesta alterada del músculo a la hormona del crecimiento (Garlick et al.; 1998), lo cual pudiera justificar la disminución del anabolismo proteico a nivel del tejido muscular en los enfermos de ambos sexos. En el presente estudio no hubo diferencias entre los sexos con relación a la depleción de la masa muscular según la CMB, la razón puede estar en el hecho de la instauración de la TAR, si se tiene en cuenta que las medias obtenidas en los grupos tratados y no tratados son similares tanto para la CMB como para la CB.

Se ha demostrado que el tratamiento con ARV provoca un aumento de la CB y que el mismo ocurre linealmente con el tiempo de exposición (Maman et al.; 2012), parece ser que el uso de la TAR cambia el patrón que el VIH provoca sobre la composición corporal del individuo, y garantiza una mayor protección de la proteína hística muscular. Una TAR eficaz y continuada produce disminución de la carga viral, recuperación paulatina del sistema inmunológico, menor incidencia de infecciones oportunistas y en consecuencia, disminución en la tasa de alteraciones nutricionales que acompañan los estadios avanzados de esta enfermedad.

Se conoce que la grasa abdominal varía entre los sexos, con una tendencia en las mujeres de acumularse en las regiones periféricas como las caderas, mientras que en los varones hay mayor acumulación en el área abdominal (Jacobson et al.; 2005). Un estudio para dilucidar los mecanismos celulares de estas diferencias demostró que las mujeres tienen más grasa subcutánea y menos visceral que los hombres, además la proporción de adipocitos tempranamente diferenciados en el tejido adiposo subcutáneo de las mujeres es mayor que en hombres, y son más resistentes a la apoptosis inducida por el TNF α (Tchoukalova et al.; 2010). No obstante, la acumulación de grasa troncal está fuertemente relacionada con la edad, la etnia y la adiposidad en general, tanto en hombres como en mujeres (Wu et al.; 2007). En el presente estudio los valores medios de la circunferencia de la cintura no mostraron diferencias entre sexos, lo cual pudiera ser el resultado de la mayor proporción de mujeres con el perímetro de la cintura por encima del valor establecido como óptimo con relación a los hombres, de manera que las mujeres con VIH/sida participantes

en el estudio pueden tener mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Capili et al.; 2011), sin perder de vista que el punto de corte utilizado en este estudio para la circunferencia de la cintura (80 cm) y que a su vez, es el recomendado por Berdasco para la población cubana (Berdasco, 2002), es menor que el usado por otros investigadores (Jaime et al.; 2006) y el empleado como factor determinante de riesgo de síndrome metabólico (≥ 88 cm) según reportan Wijk y Castro (2012). Sin embargo, el valor medio del ICC fue superior en los hombres, por lo cual se puede inferir que a pesar de los cambios en la circunferencia de la cintura experimentados por las mujeres con VIH, el ICC mantiene el patrón del dimorfismo sexual humano para este índice antropométrico (Wells, 2007) en la población estudiada.

Los indicadores de adiposidad central tales como la circunferencia de la cintura y el ICC pueden alterarse por efecto de la infección por VIH, la TAR o ambos factores. Especialmente la TAR provoca pérdida subcutánea y acumulación central del tejido adiposo (Freitas et al.; 2012), lo cual contribuye al riesgo de enfermedad cardiovascular en esta población (Brown y Glesby, 2011; Kroll et al.; 2012).

En el presente estudio se encontraron medias superiores para ambos indicadores de adiposidad central en el grupo expuesto a los ARV, aspecto este coincidente con estudios previos (Linares et al.; 2008). Igualmente otros marcadores bioquímicos directamente relacionados con el riesgo cardiovascular como el colesterol total y los triacilglicéridos séricos también mostraron medias significativamente mayores en el grupo de personas con VIH/sida con TAR instalada. Si bien las mujeres tratadas como las no tratadas con ARV mostraron porcentajes de afectación similares para todas las variables anteriormente descritas relacionadas con el riesgo de enfermedad cardiovascular, los hombres con TAR tuvieron una proporción significativamente mayor de individuos con valores del ICC y de triacilglicéridos séricos por encima del valor óptimo o del rango normal establecido respectivamente. Aunque no se valoró la coexistencia de ambas alteraciones en un mismo individuo, sería importante realizarlo en investigaciones futuras ya que otros estudios han demostrado que hombres VIH positivos con triacilglicéridos altos, tienen más elevado el tejido adiposo visceral, con una mayor prevalencia de síndrome metabólico, hipertensión arterial y diabetes tipo 2 (Janiszewski et al., 2011).

Como en otras infecciones, la causada por el VIH está acompañada de disturbios metabólicos, aún sin la utilización de la TAR (Woods et al.; 2009). El curso natural de la infección por VIH se caracteriza por reducciones en el colesterol de las HDL, las LDL y un aumento de los triacilglicéridos (Wijk y Castro.; 2012). Tras la introducción de la TAR, se han observado cambios más pronunciados en el perfil lipídico aterogénico, incluyendo aumentos de triacilglicéridos y LDL-c y una disminución en el colesterol de las HDL (Borato et al.; 2012).

De todas las alteraciones descritas por acción de la TAR en el perfil lipídico y lipoproteico, en la presente investigación se pudo constatar un aumento significativo de los niveles séricos del colesterol total, de los triacilglicéridos séricos, y consecuentemente de las VLDL, en el grupo de personas con VIH/sida expuestos a los ARV. En la población de estudio no se evidenció una disminución del colesterol unido a las HDL, ni un aumento en las LDL-c como han reportado otros investigadores (Borato et al.; 2012).

Por otra parte, el valor medio encontrado para los triacilglicéridos en el grupo con TAR representa una hipertrigliceridemia ligera para ambos sexos y el aumento experimentado por el colesterol total ni siquiera permite considerarlo como hipercolesterolemia, fue precisamente la hipocolesterolemia, la afectación más frecuente del colesterol encontrada especialmente en los hombres.

La hipertrigliceridemia descrita en los individuos con VIH/sida se debe tanto a un efecto directo del virus como a los efectos secundarios de los ARV, reportándose la combinación de una superproducción hepática de las VLDL y su eliminación reducida (Wijk y Castro.; 2012). La hipertrigliceridemia se relaciona además con un mal control virológico y aumento de los niveles de TNF- α (Wijk y Castro.; 2012).

Si bien la hipercolesterolemia representa un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, la hipocolesterolemia representa un indicador de desnutrición y se relaciona con un riesgo elevado de mortalidad (Padilla et al.; 2003). En el presente trabajo se encontró una mayor prevalencia de hipocolesterolemia a pesar de que la media del colesterol total haya sido significativamente más alta en el grupo bajo TAR al compararla con los no tratados. Obsérvese que dicha media está

en el rango normal establecido para individuos VIH negativos y supuestamente sanos.

Lo anterior pudiera explicarse, porque en las etapas tempranas de la infección por VIH, los niveles de colesterol tienden a ser bajos a consecuencia de un reducido catabolismo de los triacilglicéridos, como respuesta a un perfil alterado de citoquinas, lo cual no garantiza el acetil CoA necesario para la síntesis del colesterol (Linares et al.; 2002). Consecuentemente, el aumento experimentado por el mismo, asociado al tratamiento, lleva sus valores al rango de la normalidad.

Si se tiene en cuenta que más del 50% de las personas que se incorporaron al estudio con TAR, tenían esquemas terapéuticos con zidovudina (AZT) o estavudina (d4T) con indinavir (IDV) y que además, en las combinaciones de ARV utilizadas, estaba presente el nelfinavir (NFV), el amprenavir (APV) y el ritonavir (RTV), todos con efectos adversos sobre el metabolismo lipídico (Santos y Fuertes, 2006), entonces, es probable que con un tiempo de exposición más prolongado a los ARV, en estas personas aparezcan cifras elevadas de colesterol total, con aumento de las LDL-c y además una hipertrigliceridemia más intensa. Por lo que sería recomendable, el monitoreo frecuente de dichos marcadores bioquímicos en las personas con VIH/sida expuestos a estos esquemas terapéuticos, en la medida que avanza el tiempo de exposición a los fármacos.

Las nuevas directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH (OMS, 2013), sugieren evitar la estavudina y el indinavir y utilizar la zidovudina solo en regímenes alternativos. También se vislumbra la posibilidad de incorporar en el futuro, los ARV de última generación, específicamente los inhibidores de la integrasa, que presentan un excelente perfil metabólico (Quercia et al.; 2015). En esos casos, las personas con VIH quedarían protegidas del riesgo cardiovascular dependiente de los ARV que se utilizaron en la presente investigación.

Además de los indicadores lipídicos, existen otras pruebas bioquímicas que pueden emplearse para evaluar los desequilibrios nutricionales, tal es el caso de las proteínas que evalúan el grado de preservación del compartimiento visceral, como la albúmina y la transferrina. En el presente estudio no se encontró variación ni con el sexo, ni

con la exposición a los ARV en ninguna de dichas proteínas, además los valores medios obtenidos se encuentran en el rango de normalidad tanto en la población general como para los grupos segregados según sexo y estado de la TAR. Por otra parte ambas proteínas mostraron una afectación mínima, lo cual permite inferir una conservación del compartimento visceral en estos individuos, posiblemente por la introducción de la TAR antes que alcancen la fase más avanzada de la enfermedad, que es precisamente en la cual se ha observado una disminución significativa de ambas proteínas sérica (Robles et al.; 2011).

En la infección por el VIH se describen niveles séricos normales de proteínas totales, acompañados de una disminución significativa en la albúmina sérica y un aumento de las globulinas (Linares et al.; 2002). Según los resultados encontrados en esta investigación, un poco más de la tercera parte de los participantes en el estudio mostraron un valor elevado de las proteínas totales. Si tenemos en cuenta la baja afectación en la albúmina sérica, entonces se puede inferir que dicho aumento pudiera ser consecuencia de un incremento de las globulinas y más específicamente de la fracción gammaglobulina, debido a la respuesta inmunológica de tipo humoral en los estadios tempranos de la infección, donde se ha reportado una activación policlonal de los linfocitos B, que trae como resultado una hipergammaglobulinemia también de tipo policlonal (Fernández et al.; 2009). Estas alteraciones que produce el VIH en las células B parecen estar relacionadas con la magnitud de la carga viral o replicación viral (Moir et al.; 2001), de manera que el tratamiento antirretroviral al causar disminución de la carga viral e incremento y reconstitución de las funciones de los linfocitos T CD4+, disminuye los marcadores de activación inmune e induce una reducción de la activación policlonal de las células B (Moir et al.; 2000), lo anterior pudiera justificar el por qué en el presente estudio las personas con VIH/sida no expuestas a los ARV tuvieron valores medios significativamente superiores de proteínas totales con relación al grupo con TAR instalada.

La creatinina es el producto del catabolismo de la fosfocreatina muscular. Los individuos con más masa muscular tienen niveles séricos de creatinina elevados con relación a aquellos con una menor cantidad de músculo, con valores superiores en hombres. Esta variación según el sexo se hizo evidente en el presente estudio. La

afectación de la creatinina sérica por debajo del punto de corte, resultó ser ligeramente superior en los hombres de la población estudiada (9,6% en hombres vs 1,7% en mujeres). En un estudio donde se compararon los valores medios de la creatinina sérica en diferentes estadios clínicos de la enfermedad y en individuos VIH negativos, se encontró una disminución con significación estadística en todos los grupos clínicos de la infección con relación a los individuos seronegativos. En el mismo, la comparación por sexos demostró una reducción específicamente en los hombres (Linares et al.; 2002), aspecto coincidente con el presente trabajo. No obstante, a pesar de que desde el punto de vista estadístico se encontraron diferencias significativas entre las medias de los grupos tratados y no tratados con ARV, ambos valores se encuentran en el rango establecido como normal para los sujetos supuestamente sanos, de manera que ni la disminución de la creatinina sérica por la acción del virus sobre la masa muscular ni su elevación en respuesta a la toxicidad renal de los ARV (Abraham et al.; 2013) se pone de manifiesto en la personas con VIH/sida que formaron parte de la presente investigación.

Desde la aparición del VIH y a pesar de los avances en el campo del diagnóstico y el tratamiento, todavía los pacientes con sida mueren por desnutrición y desgaste, por lo que la evaluación y monitoreo del estado nutricional en las personas con VIH/sida constituye un pilar importante en la atención integral de los mismos desde las etapas tempranas de la infección.

En esta investigación se ha examinado la asociación entre los conteos CD4+ y el estado nutricional de las personas con VIH/sida. El estado actual de los conteos CD4+ se ha hecho depender del IMC, el puntaje devuelto por la ESG, o el cuadro nutricional establecido mediante el algoritmo descrito por Chang. Resultó llamativa la baja frecuencia de pacientes con valores disminuidos en el IMC, o calificados como desnutridos mediante las otras dos herramientas empleadas en la evaluación nutricional.

Se han reportado estimados diferentes de prevalencia de desnutrición en las personas con VIH/sida. Un estudio de evaluación del estado nutricional en adultos VIH positivos en Uganda encontró que la frecuencia de desnutrición fue del 71,9%,

según el puntaje asignado con la ESG (Mokori et al.; 2011). En contraste con este hallazgo, el 12% de estas personas se presentaron con valores bajos del IMC.

Con el algoritmo de Chang, otros investigadores encontraron que el 32,5% de las personas con VIH/sida estudiadas, y que usaban TAR en régimen ambulatorio, mostraba algún grado de desnutrición (Benavente, 2011). En un estudio del perfil nutricional realizado en 22 pacientes diagnosticados de VIH/sida e internados en un hospital de la ciudad de Buenos Aires (Argentina) se encontró que la tasa de desnutrición fue dependiente de la herramienta utilizada: los valores reducidos del IMC se presentaron en el 64% de ellos, mientras que la ESG identificó al 85% de la serie como desnutridos (Freijo y Mengoni.; 2010).

Cuando se estudió la prevalencia de desnutrición en personas con VIH de la provincia de Pinar del Río, antes de la disponibilidad de la TAR, y con el algoritmo de Chang (tal y como se ha hecho en este trabajo), se encontró una tasa de desnutrición del 21,7% entre individuos infectados, pero asintomáticos. La tasa encontrada también fue dependiente del estadio de la enfermedad: el 42,7% de las personas con VIH/sida clasificados como IVC2 (CDC, 1987) estaba desnutrido, así como el 87,5% de los asignados en la fase IVC1(CDC, 1987) (Linares et al.; 2005).

Es probable que la baja prevalencia de desnutrición en esta población, por cualquiera de los tres métodos, sea el resultado de la actuación del sistema de atención integral a las personas con VIH/sida que ha establecido el Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba, que incluye un conjunto de acciones proactivas desarrolladas como parte del Programa de Atención Alimentaria y Nutricional conducidas por el Centro de Nutrición e Higiene de los Alimentos en todo el país (Zayas et al.; 2009) así como de la respuesta favorable del individuo a los fármacos ARV, lo que ha permitido el restablecimiento del estado inmune (y con ello, el estado nutricional), una mejor calidad de vida, una menor tasa de ocurrencia de enfermedades oportunistas, y una supervivencia prolongada.

A pesar de los beneficios que la TAR ha traído para el tratamiento del VIH/sida, y la supervivencia del enfermo, también no es menos cierto que puede acarrear sobrepeso, obesidad y lipodistrofia. De hecho, casi la tercera parte de los sujetos estudiados tenía valores del IMC concordantes con un peso excesivo para la talla.

Varios estudios reportan una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en las personas con VIH/sida (Crum-Cianflone et al.; 2010 y Robles et al.; 2011). El exceso de peso afecta hoy a más de la tercera parte de la población cubana (Jiménez et al.; 2012), y esta circunstancia también se extiende a las personas con VIH/sida, lo que modifica potencialmente la relación que pueda existir entre el conteo CD4+ y el estado nutricional. Resultados similares a los encontrados en este trabajo fueron reportados en un estudio cubano después de determinar el estado nutricional de 1,000 personas con VIH/sida con edades entre 24 y 59 años, acogidos al Sistema de Atención Ambulatoria. En dicho estudio, el exceso de peso se presentó en el 27,8% de los evaluados (Zayas et al.; 2009). Es obvio entonces que el estado nutricional de las personas con VIH/sida en Cuba tiende hacia el sobrepeso y la obesidad en la era de los ARV. Este aumento de peso, aunque deseable como factor de protección ante la caquexia acompañante al sida clínico, pudiera colocar al sujeto en riesgo incrementado de algunas de las co-morbilidades englobadas dentro del síndrome metabólico, como las enfermedades cardíacas y cerebro-vasculares, la diabetes mellitus, las dislipidemias y la hipertensión arterial.

Aunque en la presente investigación se encontraron conteos CD4+ inferiores a los esperados en un sujeto saludable, no infectado por el VIH, éstos superaban el punto de corte de 350 células.mm⁻³. Por lo tanto, tal y como se planteó anteriormente, se pudiera considerar que el daño del sistema inmune en la población de estudio es solo moderado. Todas las razones anteriormente expuestas pudieran explicar la débil asociación entre las herramientas/método de evaluación nutricional empleado y los conteos CD4+, no obstante, la mayor proporción de desnutridos se concentró entre los individuos con conteos CD4+ menores que 350 células.mm⁻³.

Desde la primera descripción de la ESG se han descrito numerosas aplicaciones de dicha herramienta en situaciones clínicas diferentes, como la diálisis (Ordóñez et al.; 2007) el cáncer (Gómez et al.; 2003; Ortiz et al.; 2005) y la infección por VIH (Benavente, 2011), por lo cual la ESG se ha convertido en una herramienta nutricional de aplicación global (Santana, 2008).

El algoritmo de Chang también se ha empleado en la evaluación nutricional de personas con VIH/sida atendidas tanto en régimen ambulatorio, como sanatorial,

expuestos, y no expuestos a TAR (Linares et al.; 2005 y Benavente, 2011). Así, el dispar comportamiento de los indicadores empleados en la descripción del estado nutricional de las personas con VIH/sida, pudiera indicar que en casos específicos pueden concurrir elementos de deterioro nutricional junto con la disminución de los conteos CD4+. En tal sentido, se debe hacer notar que en este estudio, casi la quinta parte de los sujetos estudiados había experimentado una pérdida mayor del 10% del peso ideal, y la CMB se encontraba disminuida en poco más de la tercera parte de ellos. Se pudiera señalar la probable presencia de una referencia circular entre los conteos CD4+ y el algoritmo de Chang, en el cual se utiliza el conteo global de linfocitos como una de las variables de interés nutricional.

El punto de corte que se ha recomendado para la calificación del conteo global de linfocitos es de 1500 células. mm^{-3} . El conteo global de linfocitos también se emplea en el cálculo de los conteos CD4+, luego, un conteo CD4+ disminuido implica un conteo global reducido de linfocitos, y viceversa. Esta referencia circular pudiera influir en la asociación entre el estado nutricional definido según el algoritmo de Chang y los conteos CD4+. No obstante, al disminuir el punto de corte del conteo de las células T CD4+ como variable dependiente en el modelo logístico, se logró demostrar que aquellos individuos VIH/sida clasificados como desnutridos según el algoritmo de Chang, presentarían un riesgo 6 veces mayor de tener un deterioro de su sistema inmune ($\text{CD4} < 200$ células. mm^{-3}) que los no desnutridos, de manera que esta herramienta de evaluación nutricional pudiera ser útil a la hora de medir la asociación entre el estado nutricional y el conteo CD4, fundamentalmente en personas VIH/sida con la enfermedad avanzada, es decir en la fase sida. Por todo lo anterior, las consideraciones sobre el estado nutricional de las personas con VIH/sida permiten inferir el estado del sistema inmune y la respuesta a la TAR, por lo que la evaluación nutricional debe estar presente en todo programa de atención integral a estos individuos.

Cuando se compararon los valores centrales de todas las variables nutricionales en el momento inicial y de sus respectivos gradientes en un año de evolución, en los grupos definidos por el conteo de las células T CD4+ al final del período de seguimiento ($\text{CD4}_2 \geq 350$ y $\text{CD4}_2 < 350$), de todas las variables nutricionales puras,

solamente el valor medio de la albumina sérica en el primer momento del estudio, resultó diferente entre los grupos definidos por las dos categorías de CD4₂.

Los niveles séricos de albúmina disminuyen con el avance de la enfermedad por VIH en la era antes de la TAR, no obstante, en los diferentes estadios de la enfermedad se reportan valores medios en el rango establecido como normal para individuos supuestamente sanos y VIH negativos (Linares et al.; 2002). En el presente estudio los niveles de albúmina sérica en el momento inicial fueron el único marcador bioquímico cuyos valores medios resultaron ligeramente inferiores en aquellos individuos que al finalizar el período de seguimiento tuvieron un conteo de CD4 por debajo de 350 células.mm⁻³ en comparación con los que tenían los CD4 ≥ 350 células.mm⁻³, sin embargo, en ambos grupos las medias corresponden a valores de albúmina por encima de 35 g/L. Los reportes que valoran la asociación entre los niveles séricos de albúmina y el conteo de las células T CD4+ son contradictorios y destacan un papel diferente de la albúmina sérica como posible marcador bioquímico de progresión de la enfermedad antes y después de la introducción de los ARV. Sin TAR la albúmina sérica se analiza asociada a la acción directa del VIH en el organismo infectado, y su reducción en suero puede responder a una reacción mediada por citoquinas como el TNF ∞ y la IL6, elevadas en pacientes con sida (Sinicco et al.; 2000), así como a una acción disminuida de la hormona del crecimiento (GH) sobre la síntesis de dicha proteína (Nurlan et al.; 1998). Un análisis retrospectivo en 25 522 pacientes ambulatorios infectados con el VIH en los Estados Unidos, demostró que la albúmina sérica menor de 25 g /L se asoció a mayor mortalidad en el intervalo de un año de seguimiento (Lang et al.; 2013).

Posterior a la TAR se investiga su valor predictivo de mortalidad y en la respuesta terapéutica. La hipoalbuminemia en mujeres africanas que iniciaron TAR, fue un predictor significativo de mortalidad (Dao et al.; 2011). Este riesgo también fue mayor en individuos que iniciaron TAR con un nivel sérico de albúmina inferior a 35 g/L, con relación a los que lo hicieron con un conteo de CD4 menor a 100 células.mm⁻³ (Bhowmik et al.; 2012).

La albúmina sérica ha mostrado también asociación con marcadores nutricionales. La hipoalbuminemia predice la mortalidad temprana en adultos VIH positivos, con $IMC < 16 \text{ kg/m}^2$ y sida avanzado ($CD4 < 50$) (Koether et al.; 2011), y se asocia independientemente a una mayor incidencia de anemia severa, desgaste y pérdida de peso superior al 10% (Sudfeld et al.; 2013). En este caso, los investigadores no encontraron asociación entre las concentraciones séricas de albúmina y los cambios en el conteo de las células CD4+ (Sudfeld et al.; 2013).

La asociación de la albúmina sérica con el estado nutricional según el IMC depende de los estratos de CD4 utilizados en los modelos predictivos. Este indicador bioquímico mostró un papel limitado como predictor de desnutrición, en personas VIH positivas con un conteo CD4 superior a $350 \text{ células.mm}^{-3}$ (Dusingize et al.; 2012). Este hecho pudiera afectar de igual forma el papel de la albúmina como marcador bioquímico de progresión de la enfermedad en estos individuos.

La pérdida relativa del IMC fue altamente significativa para aquellos que al concluir el año, tenían un conteo CD4+ por debajo de $350 \text{ células.mm}^{-3}$, lo cual evidencia la relación existente entre el estado inmunológico y nutricional del individuo descrito en otros estudios (Duggal et al., 2012). Resultados similares pero utilizando como punto de corte para la variable respuesta el valor de $200 \text{ células.mm}^{-3}$, fueron reportados por Mariz et al.; (2011), quienes realizaron un estudio transversal para estimar la prevalencia de delgadez y sobrepeso/obesidad en 2,018 personas con VIH/sida de Brasil. En este estudio las diferencias en la distribución del IMC para las dos categorías según el conteo de las células T CD4+ (≥ 200 y < 200) fueron estadísticamente significativas, encontrándose una fuerte asociación entre el recuento de células $CD4 < 200 \text{ células.mm}^{-3}$ y la delgadez. Por el contrario, entre los pacientes con recuentos de células $CD4 \geq 200 \text{ células.mm}^{-3}$, la frecuencia de sobrepeso/obesidad fue mayor que la frecuencia de delgadez.

Los modelos matemáticos han hecho importantes contribuciones a la comprensión de la dinámica del VIH-1 (Rong et al.; 2008; Joly y Pinto, 2012) y la respuesta antirretroviral (Srivastava et al.; 2009). Sin embargo, no se reportan modelos matemáticos para predecir la progresión de la enfermedad por VIH a partir de

variables nutricionales. En la búsqueda de un modelo capaz de medir la progresión de la infección se ha constatado en este estudio que las variables nutricionales puras no son útiles para predecir el estado inmunológico de las personas con VIH/sida. Otros estudios tampoco han encontrado asociación entre el recuento de los CD4 e indicadores de la composición corporal (Mutimura et al.; 2010). Evidentemente los cambios drásticos en los compartimentos corporales en la persona infectada con el VIH ocurren en la etapa avanzada de la enfermedad, a la cual no se llega tan fácilmente en la era de la TAR, y mucho menos en una población en régimen ambulatorio y bajo vigilancia inmunológica, como la que formó parte de esta investigación.

La determinación frecuente de las células T CD4+ permite tomar medidas terapéuticas en el tiempo adecuado para evitar el avance clínico de la enfermedad. La instauración de una TAR eficaz y continuada produce una recuperación paulatina del estado inmune, una menor incidencia de infecciones oportunistas y consecuentemente una disminución de las tasa de alteraciones nutricionales que acompañan los estadios avanzados de esta enfermedad.

Sin duda, los marcadores nutricionales cambian su connotación cuando la TAR altera el curso natural de la infección viral y es capaz además de desencadenar cambios en la composición corporal típicos del síndrome de lipodistrofia.

Según los resultados obtenidos en el primer modelo logístico, la variable que mejor explicó el deterioro inmunológico según el conteo absoluto de las células T CD4+, fue el gradiente del índice de masa corporal, lo cual corrobora el papel de los cambios relativos de los indicadores nutricionales, a partir de un valor inicial (en este caso del IMC), en la evolución inmunológica de la persona con VIH/sida. Aunque no se reportan trabajos anteriores que valoren la utilidad del cambio relativo del IMC en un intervalo de tiempo determinado como medida de asociación con el conteo CD4 en persona con VIH/sida, sí se ha demostrado que la medición de este parámetro representa un marcador de alta potencialidad para ser utilizado como criterio de evolución de la infección por VIH y para el inicio de la TAR en países de limitados recursos económicos (Denué et al.; 2013).

El valor negativo de beta para GIMC (modelo I) es indicativo de que el incremento del GIMC disminuye el riesgo de tener un valor $CD4_2 < 350$, o lo que es igual, un aumento del peso corporal en un año de evolución representa un factor que protege del deterioro inmunológico según el conteo CD4, a las personas con VIH/sida en ese período de tiempo, con otras palabras, en la medida que haya mayor pérdida de IMC será mayor la probabilidad de que el valor de $CD4_2$ descienda por debajo de 350.

Al ajustar el modelo I con la variable grupo, es decir al considerar al mismo tiempo el conteo inicial de las células T CD4+ y el estado de la terapia antirretroviral, el modelo matemático con el cambio relativo del IMC gana en sensibilidad hasta alcanzar valores cercanos a los que es capaz de aportar el gradiente de los CD4 como variable independiente (modelo estándar).

Como se observa en los modelos específicos por grupo, para un mismo valor del GIMC, el riesgo de tener un conteo CD4+ inferior a 350 células. mm^{-3} en un año de evolución, fue mayor en aquellos que se incorporaron al estudio con esa misma condición inmunológica, independientemente de que estuviesen o no con tratamiento antirretroviral (grupos IV y II respectivamente).

Para explicar el mayor riesgo de las personas con VIH/sida pertenecientes al grupo II con relación a las del grupo I, es necesario tener en cuenta que los individuos del grupo II en el momento de incorporación al estudio, tenían criterio inmunológico para el inicio de la TAR, según lo recomendado por las Pautas Cubanas para el tratamiento antirretroviral en los pacientes con VIH/sida (Pérez et al.; 2004), que proponen para TAR a los casos asintomáticos con $CD4 < 350$; de hecho, 11 de ellos (47,8 %) durante el transcurso del año pasaron a formar parte del grupo con TAR, de manera que independientemente de que se le introduzcan los ARV, el hecho de tener en un primer momento un conteo de células T CD4+ inferior a 350, los hace más vulnerables a mantener el deterioro inmunológico, en comparación con aquellos que iniciaron el estudio con un sistema inmunológico fortalecido y no expuestos a los ARV (grupo I). Los individuos sin TAR pertenecientes al grupo II ($CD4$ inicial por debajo de 350), con pérdida en el IMC o una ligera ganancia de hasta 1,03 % como promedio tienen riesgo de que al cabo del año se mantengan por debajo de ese nivel. En este grupo la posibilidad de ganancia en el peso corporal manteniendo el conteo de los CD4 por

debajo de 350 pudiera explicarse fundamentalmente a partir de los casos que en el transcurso del año reciben la TAR y logran con ella primeramente una mejoría del estado clínico antes de lograr restablecer el conteo de las células CD4 a cifras iguales o superiores a 350 células.mm⁻³.

Una respuesta inmunológica deficiente a los fármacos ARV en un momento determinado, como es el caso en el presente estudio del grupo IV, trae consigo un alto riesgo de que no se recupere el recuento de las células T CD4+ en un año de evolución, independientemente de que ante un fallo terapéutico, al paciente se le haya realizado cambios en la combinación de ARV, aspecto éste no valorado en la presente investigación.

En este caso es lógico pensar que estas personas tengan un mayor riesgo de infecciones oportunistas y por tanto de muerte. Sin embargo, ha quedado demostrado que aunque no se restablezca adecuadamente en los individuos con TAR el sistema inmune, si se logra con los ARV la supresión de la replicación viral, esto garantiza que con menos células T de defensa, el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas disminuye (Messou et al.; 2008).

Las personas con VIH/sida del grupo IV presentaron una situación aún más compleja que las del grupo II, ya que aun con una ganancia como promedio un 11,3 % del IMC, pueden tener al final del año de seguimiento un conteo de células T CD4+ por debajo de 350.

Los resultados encontrados en este estudio para los grupos II y IV (CD4<350), representan una prueba más que reafirma la necesidad de iniciar el TAR tempranamente, tal y como lo ha recomendado la OMS en las directrices terapéuticas del año 2013 (OMS, 2013).

El tratamiento más temprano con fármacos seguros, asequibles y de manejo más fácil puede mantener saludables a los pacientes infectados por el VIH, además de reducir la cantidad de virus en la sangre, lo cual reduce a su vez el riesgo de transmisión a otras personas. Las nuevas recomendaciones alientan a todos los países a que inicien el tratamiento de los adultos infectados por VIH cuando la cifra

de linfocitos CD4 sea igual o inferior a $500/\text{mm}^3$, es decir, mientras el sistema inmunitario todavía es fuerte (OMS, 2013).

Por otra parte, para un futuro cercano existe la recomendación general de iniciar tratamiento antirretroviral en personas con infección por VIH asintomática independientemente de los niveles de CD4, es decir aplicar el TAR inmediatamente después de un diagnóstico confirmatorio de seropositividad al VIH. Esto representará una nueva etapa en la aplicación de la TAR contra el sida, una etapa que trascenderá las funciones terapéuticas de este tratamiento para atribuirle un valor preventivo y por tanto un papel central en el control de la pandemia (UNAIDS, 2014).

Aunque no se valoró en el trabajo la relación entre los cambios en la composición corporal y los tipos de fármacos ARV utilizados, se pudiera inferir que la ganancia en el peso en los pacientes del grupo IV, no asociada a un mejoramiento en el conteo CD4 pudiera ser el resultado del síndrome de lipodistrofia asociado al TAR, en este caso específico, a la lipoacumulación o lipohipertrofia desencadenada fundamentalmente por los inhibidores de la proteasa (Fernández et al., 2012), presentes en más del 50% de los esquemas terapéuticos utilizados por los integrantes del estudio con TAR instalada. Resulta interesante destacar que el 55 y el 60 % de los integrantes del grupo IV experimentaron un aumento en la circunferencia de la cintura y del índice ICC respectivamente en el año de seguimiento, ambos son indicadores de adiposidad central cuyo aumento se ha comprobado en poblaciones de personas con VIH/sida con características demográficas similares a las de la muestra y expuestos a los mismos esquemas terapéuticos (Linares et al.; 2008).

Este resultado pudiera limitar la utilidad del modelo para aquellos individuos VIH/sida con TAR y diagnóstico de lipodistrofia, de manera que sería recomendable tener en cuenta los cambios en la composición corporal asociados a la TAR a la hora de realizar un estudio de asociación entre variables nutricionales y el conteo de las células T CD4+.

Obviamente, la posible sustitución de los esquemas terapéuticos utilizados en la población de estudio, por fármacos ARV donde no se han demostrado estos efectos

adversos (MINSAP, 2013), minimizará en las personas VIH/sida con TAR, no solo el riesgo cardiovascular dependiente de los ARV, sino también, los cambios en la composición corporal característicos del síndrome de lipodistrofia. De esta manera, la probabilidad pronosticada de tener un conteo de CD4 inferior a 350 al final de un año de seguimiento, con un modelo logístico como el que se propone en esta investigación para el grupo IV, tendría menos limitaciones.

Al comparar en el estudio, los individuos del grupo III con los del grupo I, estos últimos, tuvieron más riesgo de deterioro inmunológico según el conteo de las células T CD4+ al año de evolución, que aquellos bajo tratamiento antirretroviral con una respuesta inmunológica positiva al mismo (grupo III). Si durante un año de evolución, un individuo del grupo I sufre una pérdida aproximada del 10% en el IMC, tendrá alta probabilidad de tener un conteo CD4 por debajo de 350 al finalizar el período de seguimiento, mientras que para el caso específico del grupo III, según el modelo logístico encontrado en la presente investigación, podrían pasar al grupo con conteo de CD4<350 a partir de pérdidas en el IMC del 14%, de hecho este fue el grupo de menor riesgo al estudiar la asociación de dicha variable con el conteo de las células CD4 al año de evolución, además el 85 % (22/26) de estos individuos mantuvieron una respuesta positiva al tratamiento antirretroviral durante el período de seguimiento (tabla X).

Evidentemente, la supresión de la replicación viral lograda por la TAR garantiza el restablecimiento del sistema inmunológico en personas con VIH/sida, y un menor riesgo de que se deteriore el mismo en el transcurso de un año de evolución, con relación a las personas con VIH/sida con similar conteo de CD4 no expuestos a los ARV (grupo I).

La recuperación del recuento de las células T CD4+ posterior a la TAR ha sido tema de múltiples investigaciones, la mayoría de las cuales coincide en que iniciar tempranamente la supresión de la replicación viral, antes de un deterioro intenso del sistema inmune, o lo que es igual antes de que el individuo pase a la fase sida, está asociada a una mayor probabilidad de recuperación inmunológica, incluso en lograr recuentos de CD4 igual o superior a 900 células.mm⁻³ (Le et al.; 2013).

Independientemente de lo anteriormente expuesto, las curvas logísticas demuestran que para todos los grupos, a mayores pérdidas del IMC (valores negativos del gradiente), habrá una mayor probabilidad de que el conteo de linfocitos T CD4+ al año de seguimiento sea inferior a 350 células. mm^{-3} . La probabilidad disminuye en la medida que las pérdidas de IMC sean menores o que haya ganancia en el IMC (valores positivos del gradiente).

El hecho de no haber encontrado en el estudio diferencias significativas al comparar el modelo obtenido con el GIMC y el modelo estándar (GCD4), ambos ajustados para la variable grupos, significa que si se considera al mismo tiempo el estado inmunológico inicial según el conteo absoluto de las células T CD4+ y el estado de la TAR, los modelos matemáticos propuestos con el cambio relativo del IMC pudieran representar una alternativa cuando no esté disponible el recuento de los linfocitos T CD4+. Esto representa una posibilidad importante para el seguimiento de los individuos con VIH/sida, especialmente para aquellos que viven en países de bajos recursos económicos, donde no está al alcance de todos un inicio temprano del TAR, con un conteo de CD4 menor o igual a 500 células/ mm^3 (OMS, 2013) y mucho menos la posibilidad de utilizar los ARV, independientemente del conteo de CD4, e inmediatamente después del diagnóstico de VIH positivo (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2015).

A pesar de los escenarios actuales con relación a las nuevas recomendaciones para el inicio de la TAR (UNAIDS, 2014), la OMS reconoce (OMS, 2013) que el 90% de los países utilizan como criterio inmunológico para el comienzo de la TAR, las cifras de CD4 recomendadas en las directrices de 2010 (OMS, 2011), que son las mismas que se utilizaron en la presente investigación (CD4 por debajo de 350 células/ mm^3). Para muchas personas con VIH que viven en los países pobres, pudiera ser posible la realización de un primer conteo de las células T CD4+ al inicio de la infección o al inicio de un esquema terapéutico, pero no el monitoreo sistemático de su estado inmunológico a través del conteo de los linfocitos T CD4+, por el alto costo de esta técnica. Es por ello que los modelos matemáticos con el GIMC pudieran representar una alternativa para el seguimiento de la evolución inmunológica del infectado con

VIH, y una posibilidad para el médico, de valorar el inicio de un esquema terapéutico antirretroviral antes de que se deteriore totalmente el sistema inmunológico y la enfermedad avance hacia el sida clínico, a través de una herramienta sencilla, de bajo costo, fácil de realizar, y al alcance de las unidades de salud de estos países, incluyendo el nivel primario de atención.

Si llegara el momento que de forma general, se aplicara la tendencia de diagnosticar y tratar a las personas con VIH de todos los países del mundo, los resultados de este estudio mantendrían su vigencia en el monitoreo de la respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados han permitido arribar a las siguientes conclusiones:

1. Independientemente de la herramienta/método de evaluación nutricional utilizado, y de la exposición o no a los antirretrovirales, la desnutrición no representó un problema de salud en la población de personas con VIH/sida evaluadas, en el momento de admisión en el estudio.
2. El algoritmo de Chang representó una herramienta nutricional útil para detectar el avance de la enfermedad por VIH hacia el sida clínico, ya que las personas clasificadas como desnutridas por este método, tuvieron un alto riesgo de tener un recuento absoluto de los linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células/mm³.
3. Las variables nutricionales puras no son útiles para el seguimiento y evolución inmunológica de las personas con VIH en la era de los ARV, han sido las variables que expresan evolución, específicamente el GIMC, el que permitió predecir la probabilidad de deterioro inmunológico (CD4 menor a 350) en un año de evolución, en personas con VIH/sida, con y sin TAR.
4. Si se considera al mismo tiempo el conteo absoluto de las células T CD4+ y el estado de la TAR, en un momento inicial, los modelos matemáticos propuestos con el cambio relativo del IMC, representan una alternativa para valorar la posibilidad de indicar o sustituir el TAR en personas con VIH, al concluir un año de seguimiento.

Recomendaciones

1. Utilizar el algoritmo de Chang como herramienta nutricional útil para detectar la progresión al sida clínico, en escenarios donde no esté disponible el conteo absoluto de los linfocitos T CD4+.
2. Determinar si la variación en el tiempo de seguimiento podría mejorar la capacidad de asociación de los modelos logísticos.
3. Incorporar el uso de las ecuaciones logísticas propuestas con el GIMC, en el seguimiento de la evolución inmunológica y la respuesta al TAR, durante la atención integral de las personas con VIH/sida, en escenarios de bajos recursos económicos, donde no siempre esté disponible la determinación de los linfocitos T CD4+

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham AG, Li X, Jacobson L, Estrella MM, Evans R, Witt MD, et al. Antiretroviral therapy-induced changes in plasma lipids and the risk of kidney dysfunction in HIV-infected men. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29(10): 1346-1352.
- Abrahantes Y, Pérez J, Kourí V, Fonseca C, Baly A, Tápanes T. Factores asociados a la progresión rápida a sida en individuos cubanos. *Rev Cubana Med Trop*. 2010; 62(2): 146-153.
- Acosta E. Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta bioquím. clín. Latinoam*. 2012; 46(2): 183-194.
- Alemán H. Taller: Evaluación del estado de nutrición y factores de riesgo en adultos mayores. RESPYN [Internet]. 2006 [acceso 2013Sep14]:10 Disponible en:
http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:t_Di9zIRDHoJ:www.respyn.uanl.mx/especiales/2006/ee-10-2006/taller/taller_1.htm+&cd=1&hl=es&ct=clnk
- Ameli M, Gutiérrez GC. Infección por VIH-1 en pacientes no progresores a largo tiempo. *INHRR*. 2007; 38(2): 55-61.
- Anastos K, Quihu S, French AL, Levine A, Greenblatt RM, Williams C, et al. Total lymphocyte count, hemoglobin, and delayed-type hypersensitivity as predictors of death and AIDS illness in HIV-1-infected women receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2004; 35(4): 83-92.
- Armesto D. Pruebas diagnósticas: Curvas ROC. *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed* [Internet]. 2011 [acceso 21 Dic 2012]; 1:77-82. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2011/n1/armesto.html>
- Azzoni L, Foulkes AS, Firnhaber C, Yin X, Crowther NJ, Glencross D, et al. Metabolic and anthropometric parameters contribute to ART-mediated CD4+T

cell recovery in HIV-1-infected individuals: an observational study. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2011 [acceso 14 Oct 2012]; 14: 37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163506/>

- Badiou S, Merle C, Dupuy AM, Baillat V, Cristol JP, Reynes J. Decrease in LDL size in HIV-positive adults before and after lopinavir/ritonavir-containing regimen: an index of atherogenicity? *Atherosclerosis*. 2003 May; 168(1): 107-13.
- Balakrishnan P, Solomon S, Kumarasamy N, Mayer KH. Low-cost monitoring of HIV infected individuals on highly active antiretroviral therapy (HAART) in developing countries. *Indian J Med Research*. 2005; 121(4): 345-355.
- Benavente GB. Estado nutricional y hábitos alimentarios de pacientes con VIH. *Revista Peruana Epidem*. 2011; 15(2): 113-117.
- Berdasco Gómez A. Evaluación del estado nutricional del adulto mediante la antropometría. *Rev Cubana Aliment Nutr*. 2002; 16(2): 146-52.
- Bhowmik A, Bhandari S, De R, Guha SK. Predictors of mortality among HIV-infected patients initiating anti-retroviral therapy at a tertiary care hospital in Eastern India. *Asian Pac J Trop Med*. 2012 Dec; 5(12): 986-90.
- Boodram B, Plankey MW, Cox Ch, Tien PC, Cohen MH, Anastos K, et al. Prevalence and correlates of elevated body mass index among HIV-positive and HIV-negative women in the women's interagency HIV study. *AIDS Patient Care STDS*. 2009; 23(12): 1009–1016.
- Borato DC, Parabocz GC, Ribas SR, Kalva-Filho CA, Borba LM, Ito CA, et al. Changes of metabolic and inflammatory markers in HIV infection: glucose, lipids, serum Hs-CRP and myeloperoxidase. *Metabolism*. 2012; 61(10): 1353-60.
- Brevis P, Pérez E, Abaca P, Coronado C, Cantín M. Association between LT-CD4 and viral load with oral candidiasis in HIV/AIDS patients in Talca, Chile. *Rev Cubana Estomatol*. 2009; 46 (4): 16-22.
- Brown TT, Glesby MJ. Management of the metabolic effects of HIV and HIV drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 8(1): 11–21.

- Brown TT, Chu H, Wang Z, Palella FJ, Kingsley L, Witt MD, et al. Longitudinal increases in waist circumference are associated with HIV-serostatus, independent of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007; 21(13): 1731-8.
- Brown TT, Wang Z, Chu H, Palella FJ, Kingsley L, Witt MD, et al. Longitudinal anthropometric changes in HIV-infected and HIV-uninfected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(3): 356-62.
- Cade G. Compendio de Conocimientos Sobre la Infección por el VIH y Temas Relacionados con Nutrición. Cap.1: Nutrición, Inmunidad, Infección por el VIH. VIH y Nutrición. [Internet]. 2006 [acceso 12 Nov 2012]: [1-47]. Disponible en: http://www.wishh.org/nutrition/papers-publications/wishh_hiv-aids_nutrition_compendium-en_espanol.pdf
- Campbell LJ, Dew T, Salota R, Cheserem E, Hamzah L, Ibrahim F, et al. Total protein, albumin and low-molecular-weight protein excretion in HIV-positive patients. *BMC Nephrol* [Internet]. 2012 [acceso 21 Oct 2012]; 13: 85. Disponible en: <http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC3444380/>
- Campo J. Relación de los parámetros inmunológicos y virológicos con la aparición de candidiasis oral en el paciente adulto infectado por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Tesis doctoral. Biblioteca Universidad Complutense Madrid [Internet]. 2009 [acceso 21 Dic 2012]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/3109/>
- Capili B, Anastasi JK, Ogedegbe O. HIV and general cardiovascular risk. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2011; 22(5): 362-75.
- Carter M. CD4, carga viral y otras pruebas [Internet]. 2010. Londres: Programa de Prevención del VIH Pan-London del NHS [acceso 12 Dic 2012]. Disponible en: http://www.aidsmap.com/v634746749810000000/file/1004226/CD4_viral_load_and_other_tests_Spanish.pdf
- Castellanos O. Importancia de la nutrición en el paciente con VIH/SIDA. [Internet]. México: Universidad Veracruzana. 2011 [acceso 12 Nov 2014] Disponible en: <http://cdigital.uv.mx/bitstream/123456789/29562/1/CastellanosGalvan.pdf>

- Castetbon K, Anglaret X, Toure S, Chene G, Ouassa T, Attia A, et al. Prognostic value of cross-sectional anthropometric indices on short-term risk of mortality in human immunodeficiency virus-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Amer J Epidemiol*. 2001; 154(1): 75-84.
- Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL. Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS [Internet]. 1993 [acceso 19 Nov 2012]; 41(RR-17). Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
- CDC. Department of Health and Human Services; Atlanta, Ga. Classification system for human T Lymphotropic virus type III / Lymphadenopathy-associated virus infections. *Ann Intern Med* [Internet]. 1987 [acceso 12 Nov 2012]; 105:234-237. Disponible en: (<http://books.google.ca/books?id=FLiB9BRv1c4C&pg=PA147&lpg=PA147&dq=.+;+Atlanta,+Ga.+Classification+system+for+human+T+Lymphotropic+virus+type+III+/.+Med+1987;+105:+234-237>)
- Cogill B. Anthropometric Indicators Measurement Guide. Food and nutrition technical assistance. Revised Edition [Internet]. 2003 [acceso 23 Oct 2012]: [8-12]. Disponible en: http://www.fantaproject.org/downloads/pdfs/anthro_1.pdf
- Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A, et al. Increasing Rates of Obesity among HIV-Infected Persons during the HIV Epidemic. *Plos One*. 2010; 5(4): e10106.
- Chang RWS, Richardson R. Nutritional assessment using a microcomputer. 2. Programme evaluation. *Clin Nutr*. 1984; 3: 75-82.
- Dao CN, Peters PJ, Kiarie JN, Zulu I, Muiruri P, Ong'ech J, et al. Hyponatremia, hypochloremia, and hypoalbuminemia predict an increased risk of mortality during the first year of antiretroviral therapy among HIV-

- infected Zambian and Kenyan women. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27(11): 1149-55.
- Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJD, Rizza CR. Importance of age at infection with HIV-1 for survival and development of AIDS in UK haemophilia population. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet*. 1996; 347(9015): 1573-9.
 - De-Luis D, Bachiller P, Izaola O, Eiros J, Aller R. Estado nutricional de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Med Interna*. 2001; 18(12): 619-23.
 - Denué BA, Ikunaiye PNY, Denué CBA. Body mass index changes during highly active antiretroviral therapy in Nigeria. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2013; 19 (Supplement 3): S89-S97.
 - Detsky AS, Mc Laghlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN*. 1987; 11:8-13.
 - Díaz ME. Manual de técnicas antropométricas para estudios nutricionales. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana. Cuba. 2008.
 - Duggal S, Chugh TD, Duggal AK. HIV and Malnutrition: effects on immune system. Review Article. *Clinical and Developmental Immunology* [Internet]. 2012 [acceso 26 Oct 2012]; Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/cdi/2012/784740/>
 - Dusingize JC, Hoover DR, Shi Q, Mutimura E, Kiefer E, Cohen M, et al. Association of Serum Albumin with Markers of Nutritional Status among HIV-Infected and Uninfected Rwandan Women. *LoS One*. 2012; 7(4): e35079
 - Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, et al. Workshop on HIV Infection and Aging: What Is Known and Future Research Directions. *Clin Infect Dis* 2008; 47(4): 542–53.
 - Espinosa A, Martínez C, Barreto J, Santana S. Esquema para la evaluación antropométrica del paciente hospitalizado. *Revista Cubana Aliment Nutr*. 2007;17(1): 72-89.

- Evans D, Biomed D, Maskew M, Sanne I. Aumento del riesgo de mortalidad y las pérdidas durante el seguimiento entre los pacientes con VIH con candidiasis orofaríngea y la desnutrición antes del inicio del TAR. Un análisis retrospectivo de una cohorte urbana grande en Johannesburgo, Sudáfrica. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol*. 2012; 113(3): 362-372.
- Feleke Y, Fekade D, Mezegebu Y. Prevalence of highly active antiretroviral therapy associated metabolic abnormalities and lipodystrophy in HIVinfected patients. *Ethiop Med J*. 2012; 50(3): 221-30.
- Fernández RA, Gutiérrez CC, Castro P, Flores A, Cancino ME. Síndrome de lipodistrofia en pacientes con VIH/sida que reciben terapia antirretroviral de gran actividad en Tepic, México. *Rev Cubana Farm*. 2012; 46(2): 202-212.
- Fernández K, Santana Y, Roque C, Vázquez JE, Rodríguez OD et al. Niveles de inmunoglobulinas G, A y M en la evolución de pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana y sida. *MEDISAN* [en línea]. 2009 [acceso 21 Dic 2012]; 13(5). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_5_09/san04509.htm>
- Forrellat M, Gautier H, Fernández N. Metabolismo del hierro. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2000; 16(3): 149-60.
- Fox MP, Sanne IM, Conradie F, Zeinecker J, Orrell C, Ive P, et al. Initiating Patients on ART at CD4 counts above 200 is associated with improved treatment outcomes in South Africa. *AIDS*. 2010; 24(13): 2041–2050.
- Freijo S, Mengoni A. Estado nutricional al ingreso de los pacientes internados con VIH. *Diaeta*. 2010; 28(130): 37-44.
- Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Matos MJ, Madureira AJ, Marques R, et al. Prevalence of obesity and its relationship to clinical lipodystrophy in HIV-infected adults on anti-retroviral therapy. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35(11): 964-70.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18: 499-502.

- Gange SJ, Lau B, Phair J, Riddler SA, Detels R, Margolick JB et al. Rapid declines in total lymphocyte count and hemoglobin in HIV infection begin at CD4 lymphocyte counts that justify antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003; 17(1): [119-21].
- Garlick PJ, McNurlan MA, Bark T, Lang CH, Gelato MC. Hormonal regulation of protein metabolism in relation to nutrition and disease. *J Nutr*. 1998;128(2 Suppl): 356S-359S.
- Geskus RB, Prins M, Hubert JB, Miedema F, Berkhout B, Rouzioux CH, et al. The HIV RNA setpoint theory revisited. *Viruses*. 2012; 4(10): 2080-2096.
- Giuseppe B. Visceral fat as target of highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome. *Pharmaceutical Design*. 2007; 1(3): 2208-2213.
- Gómez C, Luengo LM, Cos AI, Martínez V, Iglesias C, Zamora P, et al. Valoración Global Subjetiva en el paciente neoplásico. *Nutr. Hosp*. 2003; 18(6): 353-357.
- Grinsztejn B, Smeaton L, Barnett R, Klingman K, Hakim J, Flanigan T, et al. Sex-associated Differences in Pre-Antiretroviral Therapy Plasma HIV-1 RNA in Diverse Areas of the World Vary by CD4 Cell Count. *Antivir Ther*. 2011; 16(7): 1057–1062.
- Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *American Journal of Medicine*. 1992; 327: 329-337.
- Grupo DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in VIH-Infected Adults and Adolescents [Internet]. 1999 [acceso 21 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.ctv.es/USERS/fpardo/dhhs1298.htm>
- Guaraldi G, Stentarelli C, Zona S, Santoro A. HIV associated lipodystrophy: impact of antiretroviral therapy. *Drugs*. 2013; 73(13): 1431-50.
- Gurney M, Jelliffe DB. Arm Anthropometric in nutritional assessment for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. *Amer J Clin Nutr*. 1973; 26: 912-915.

- Gustafson P, Gomes V F, Vieira CS, Samb B, Naucler A, Aaby P, et al. Clinical Predictors for Death in HIV-positive and HIV-negative Tuberculosis Patients in Guinea-Bissau. *Infection* [Internet]. 2012 [acceso 15 Dic 2012]; 16 (5-7): [e337-e343] 69–80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324712/>
- Haddad A, Reyes G. *HIV Medicine 2003*. Flying Publisher. Paris. France [Internet]. 2003 [acceso 19 Nov 2012]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/cpicm/cmw/hivmedicine2003_spanishversion.pdf
- Hasbun B, Rodríguez L, Brenes M, Paz M. Comparación del estado nutricional de los pacientes portadores de VIH/SIDA ingresados en los años 2002 y 2004 en el Hospital México. *AIDS Care*. 2007; 16(Supl 1): S43-55.
- Hasse B, Iff M, Ledergerber B, Calmy A, Schmid P, Hauser C, et al. Obesity Trends and Body Mass Index Changes After Starting Antiretroviral Treatment: The Swiss HIV Cohort Study. *Open Forum Infectious Diseases*. [Internet] 2014 [acceso 3 Sep 2015]; 1(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4281814/>
- Hommes MJT, Romijn JA, Endert E. Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolic*. 1991; 40: 651- 656.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Wiley Series in Probability and Statistics, in Applied Logistic Regression, Second Edition*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. [Internet] 2005. [acceso 6 Sep 2011]; Disponible en: <http://hinari.gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/book/10.1002/0471722146>
- Hulgan T, Gerschenson M. HIV and mitochondria: more than just drug toxicity. *J Infect Dis*. 2012; 205(12): 1769-71.
- Jacobson DL, Knox T, Spiegelman D, Skinner S, Gorbach S, Wanke C. Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(12): 1837-45.

- Jaime PC, Florindo AA, Latorre MD, Sequ rado AA. Central obesity and dietary intake in HIV/AIDS patients. *Rev. Saúde Pública*. 2006; 40(4): 634-640.
- Jaldín-Fincati JR, Collino C, Peralta S, Roland H, Chiabrand o G. Establecimiento de intervalos de referencia en subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2008; 42(4): 529-538.
- James WPT, Francois PJ. The choice of cut-off point for distinguishing normal body weights from under weight or “chronic energy deficiency in adults. *Eur J Clin Nutr*. 1994; 48(S3): 179-84.
- Janiszewski PM, Ross R, Despres JP, Lemieux I, Orlando G, Carli F, et al. Hypertriglyceridemia and waist circumference predict cardiovascular risk among HIV patients: a cross-sectional study. *PLoS One* [Internet]. 2011 [acceso 2013 Nov 17]; 6(9). Disponible en: <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0025032&representation=PDF>
- Jiménez S, Díaz ME, García RG, Bonet M, Wong I. Cambios en el estado nutricional de la población cubana adulta de diferentes regiones de Cuba. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2012; 50(1): 4-13.
- Johannessen A, Naman E, Ngowi BJ. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2008 [acceso 12 Dic 2012]; 8: 52–60. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/52>
- Joly M, Pinto JM. An in-depth analysis of the HIV-1/AIDS dynamics by comprehensive mathematical modeling. In *Mathematical and Computer Modelling* [Internet]. 2012 [acceso 23 Oct 2012]; 55(3-4): 342-366. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895717711004882>
- Koethe JR, Heimburger DC. Nutritional aspects of HIV-associated wasting in sub-Saharan Africa. *Am J Clin Nutr*. [Internet]. 2010 [acceso 12 Dic 2012]; 91(4): Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844686/>
- Koethe JR, Blevins M, Nyirenda C, Kabagambe EK, Shepherd BE, Wester CW, et al. Nutrition and inflammation serum biomarkers are associated with 12-

week mortality among malnourished adults initiating antiretroviral therapy in Zambia. *J Int AIDS Soc.* 2011;10 (14): 19.

- Koethe JR, Lukusa A, Giganti MJ. Association between weight gain and clinical outcomes among malnourished adults initiating antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]*. 2010 [acceso 30 Oct 2012]; 53(4): [507-13]. Disponible en: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=jl-71-03>
- Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN. Magnitude of bodycell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr.* [internet] 1989 [acceso 9 Sep 2012]; 50: [444-7]. Disponible en: http://www.clinicalnutritionjournal.com/medline/record/ivp_00029165_50_444
- Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Silverberg MJ, Brown TT, et al. Body mass index and early CD4 T-cell recovery among adults initiating antiretroviral therapy in North America, 1998–2010. *British HIV Association.* 2015; 16(9): 572-577.
- Kroll AF, Sprinz E, Leal SC, Labrêa G, Setúbal S. Prevalence of obesity and cardiovascular risk in patients with HIV/AIDS in Porto Alegre, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012; 56(2): 137-41.
- Lang J, Scherzer R, Weekley CC, Tien PC, Grunfeld C, Shlipak MG. Serum albumin and short-term risk for mortality and cardiovascular disease among HIV-infected veterans. *AIDS.* 2013; 27(8): 1339-1343.
- Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res Ther.* [Internet] 2007. [acceso 9 Sep 2012]; Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>
- Lau B, Gange SJ, Phair JP, Riddler SA, Detels R, Margolick JB: Use of total lymphocyte count and hemoglobin concentration for monitoring progression of

HIV infection. *J AIDS-Journal of Acquired Immune. Defic Syndr.* 2005; 39(5): 620-25.

- Lazarus JV and Nielsen KK. HIV and people over 50 years old in Europe. *HIV Medicine.* 2010; 11: 479-481.
- Leite JF, Antunes CF, Monteiro JC, Pereira BT. Value of nutritional parameters in the prediction of postoperative complications in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 1987; 74(5): 426-9.
- Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2013; 368(3): 218-30.
- Lifson AR, Krantz EM, Eberly LE, Dolan MJ, Marconi VC, Weintrob AC, et al. Long-term CD4+ lymphocyte response following HAART initiation in a U.S. Military prospective cohort. *AIDS Res Ther.* [Internet] 2011 [acceso 14 Sep 2012]; 8:2. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037838/>
- Linares EM, Bencomo JF, Pérez LE, Torres O, Barrera O. Influencia de la infección por VIH/SIDA sobre algunos indicadores bioquímicos del estado nutricional. *Revista Cubana Aliment Nutr.* 2002; 16(2): 119-26.
- Linares EM, Acosta N, Hernández Y, Sanabria J, Jerez E, Plá A. Adiposidad abdominal y riesgo de morbilidad en personas de la provincia de Pinar del Río que viven con VIH/sida. *Rev Cubana Aliment Nutr.* 2008; 18(1): 43-52.
- Linares EM, Bencomo F, Pérez LE, Torres O, Barrera O. Influencia de la infección por VIH/SIDA sobre algunos indicadores antropométricos del estado nutricional. *DST-J bras Doenças Sex Transm.* 2003; 15(3): 10-15.
- Linares EM, Jerez Hernández E, Pla Cruz A, Acosta Nuñez N, Hernández Alfonso M. Cambios provocados por la terapia antirretroviral sobre indicadores bioquímicos del estado nutricional en personas con VIH/sida. *Rev Ciencias Médicas.* [Internet] 2011 [citado 2013 Nov 11]; 15(4): 8-21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000400003&lng=es.

- Linares M, Bencomo J, Santana S, Barreto J, Ruiz M. Aplicación del método Chang en la evaluación nutricional de individuos VIH/sida. *J Bras Doenças Sex Transm.* 2005; 17(4): 259-64.
- Loonam CR, Mullen A. Nutrition and the HIV associated lipodystrophy syndrome. *Nutr Res Rev.* 2012; 25(2): 267-87.
- López-Herce JA. Alteraciones nutricionales en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *An. Med. Interna. Madrid [Internet].* 2001 [citado 2013 Nov 11]; 18(12):617-8. Disponible en:<http://www.readcube.com/articles/10.4321/S0212-71992001001200001?locale=en>
- Lopes-Virella MF, Stone P, Ellis S, Colwell JA. Cholesterol determination in high density lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem.* 1977; 23: 882-884.
- Maas JJ, Dukers N, Krol A, Ameijden EJC, Leeuwen R, Roos MTL, et al. Body mass index course in asymptomatic HIV-infected homosexual men and the predictive value of a decrease of body mass index for progression to AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology.* 1999; 7(9) (3): 4456-4462.
- Madec Y, Szumilin E, Genevier C, Ferradini I, Bikan S, Pujades M, et al. Weight gain at 3 months of antiretroviral therapy is strongly associated with survival: evidence from two developing countries. *AIDS.* 2009; 23: 853–61.
- Maia LH, De Mattos AB. Progression to overweight, obesity and associated factors after antiretroviral therapy initiation among Brazilian persons with HIV/AIDS. *Nutr Hosp.* 2010; 25(4): 635-40.
- Malvy E, Thiébaud R, Marimoutou C, Dabis F. Weight loss and body mass index as predictors of HIV disease progression to AIDS in adults. Aquitaine cohort. *France Am Coll Nutr.* 2001; 20(6): 609-15.
- Maman D, Glynn JR, Crampin AC, Kranzer K, Saul J, Jahn A, et al. Very early anthropometric changes after antiretroviral therapy predict subsequent survival, in Karonga, Malawi. *Open AIDS J.* 2012; 6: 36-44.

- Mantilla J, Pérez N, Camejo D, Matos D. Reglamentación técnica sobre Nutrición y VIH/sida en Venezuela. Programa Nacional de SIDA/ITS. [Internet] 2009 [acceso 7 Dic 2012]; Disponible en: <http://www.rvg.org.ve/admin/images/biblioteca/nutricion.pdf>
- Mariz CA, Albuquerque MF, Ximenes RA, Melo HR, Bandeira F, Oliveira TG, et al. Body mass index in individuals with HIV infection and factors associated with thinness and overweight/obesity. *Cad Saude Publica*. 2011; 27(10):1997-2008.
- Martínez VB, Ortiz AB. Ensayos de detección de respuesta inmunológica. Tratado de sida [Internet]. 2012 [acceso 21 Dic 2012] Disponible en: <http://www.educasida.es>
- Martorell R, Yarbrough C, Lechtig A, Delgado H, Klein RE. Upper arm anthropometric indicators of nutritional status. *Ame-J-Clin-Nutr* [Internet]. 1976 [acceso 12 Nov 2013]; 29 [46-53]. Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/29/1/46.full.pdf>
- Masaisa F, Gahutu JB, Mukibi J, Delanghe J, Philippé J. Transferrin polymorphism and opportunistic infections in HIV-infected women in Rwanda. *Acta Haematol*. 2012; 128(2):100-6.
- Matthew D, Darcy D, Edward E. Effects of Zidovudine and Stavudine on Mitochondrial DNA of Differentiating 3T3-F442a Cells Are Not Associated with Imbalanced Deoxynucleotide Pools. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(3): 1252-1255.
- Nurlan MA, Garlick PJ, Frost RA, Decristofaro KA, Lang CH, Steigbigel RT, 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 (9): 3050-3055.
- Menéndez MA. Infección por VIH. Historia Natural y Marcadores de Progresión. Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid. [Internet] 1995 [acceso 19 Nov 2012]. Disponible en:

<http://www.europeana.eu/portal/record/9200101/A80D55C05D80FB1407F1E219836F379877B84466.html>

- Messou E, Gabillard D, Moh R, Inwoley A, Sorho S, Eholié S, et al. Anthropometric and immunological success of antiretroviral therapy and prediction of virological success in west African adults. *Bull World Health Organ.* 2008; 86(6): 435–442.
- Míguez MJ, Baum MK, Posner GS. *Nutrición e Inmunidad en VIH/SIDA.* Asociación Colombiana de Infectología. Bogotá, Colombia. 1996.
- MINSAL. Serie Guías Clínicas. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA. [Internet] 2010 [acceso 5 Nov 2013]. Disponible en: http://www.aidstar-one.com/sites/default/files/treatment/national_treatment_guidelines/Chile_2010_tagged.pdf
- MINSAP. Pautas para la Atención Integral al paciente con infección por VIH/sida en Cuba. Programa nacional de Prevención y Control de las ITS/VIH-sida. Dirección Nacional de Asistencia Médica. [Internet] 2009. [acceso 15 Nov 2010]. Disponible en: http://www.aidstar-one.com/sites/default/files/Cuba_National_Treatment_Guidelines_2009.pdf
- MINSAP. Plan Estratégico Nacional para la Prevención y el Control de las ITS y el VIH/sida 2014-2018. República de Cuba. Resolución Ministerial N° 773 [Internet]. 2013. [acceso 3 Sep 2015]. Disponible en: <http://proyectohshcuba.cubava.cu/files/2015/02/Plan-Estrategico-Nacional-VIH.pdf>
- MINSAP. Informe nacional sobre los progresos realizados en la aplicación del UNGASS. República de Cuba [Internet]. 2014 [acceso 3 Sep 2015]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents//CUB_narrative_report_2014.pdf.
- Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral

therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS*. 2007; 30; 21(18): 2483-91.

- Moir S, Malaspina A, Li Y, Chun TW, Lowe T, Adelsberger J, et al. B cells of HIV-1-infected patients bind virions through CD21-complement interactions and transmit infectious virus to activated T cells. *J Exp Med*. 2000; 192: 637-645.
- Moir S, Malaspina A, Ogwaro KM, Donoghue ET, Hallahan CW, Ehler LA, et al. HIV-1 induces phenotypic and functional perturbations of B cells in chronically infected individuals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98:10362-10367.
- Mokori A, Kabehenda MK, Nabiryo C, Wamuyu MG. Reliability of scored patient generated subjective global assessment for nutritional status among HIV infected adults in TASO, Kampala. *African Health Sciences*. 2011; 11(Special Issue): 586-592.
- Moore DS, Cabe GP, Craig, BA. *Introduction of the practice of statistics*. 6ta. Ed. New York: W. H. Freeman; 2009.
- Moreno O, Escoín C, Serna-Candel C, Portilla J, Boix V, Alfayate R, et al. The determination of total testosterone and free testosterone (RIA) are not applicable to the evaluation of gonadal function in HIV-infected males. *J Sex Med*. 2010; 7(8): 2873-83.
- Mutimura E, Anastos K, Zheng Lin, Cohen M, Binagwaho A, Kotler DP. Effect of HIV infection on body composition and fat distribution in Rwandan women. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2010; 9(3): 173-8.
- Neeraj K, Chauhan, MV, Alpana S. Usefulness of hemoglobin and albumin as prognostic markers for highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *Indian Journal of Medical Sciences [Internet]*. 2011 [acceso 18 Agosto 2015]; 65 (7): Disponible en: from <http://www.indianjmedsci.org>.
- Noda AL, Vidal LA, Pérez LE, Cañete R. Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH. *Revista Cubana de Medicina*. 2013; 52(2): 118-127.

- Nuñez EA, Christeff N. Steroid hormone, cytokine, lipid and metabolic disturbances in HIV infection. *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1994; 8(4): 803-824.
- Obirikorang C, Yeboah FA. Blood haemoglobin measurement as a predictive indicator for the progression of HIV/AIDS in resource-limited setting. *J Biomed Sci*. [Internet] 2009 [acceso 12 Oct 2012]; 16:102. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922646>
- Ogbe PJ, Idoko OA, Ezimah AC, Digban KA, Oguntayo BO. Evaluation of iron status in anemia of chronic disease among patients with HIV infection. *Clin Lab Sci* [Internet]. 2012 [acceso 12 Oct 2012]; 25(1):7-12. Disponible en:<http://www.biomedlibdefine.com/sdx/v1/all/100/105+iron+measurement+nos.html>
- OMS. Tratamiento Antirretroviral de la Infección por el VIH en adultos y adolescentes. Recomendaciones para un enfoque de salud pública [en línea]. 2011 [acceso 12 Sep 2015]; Edición 2010. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44539/1/9789243599762_spa.pdf
- OMS. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH. Capítulo 7. Orientaciones clínicas aplicables a lo largo de todo el proceso asistencial: tratamiento antirretroviral. [Internet]. 2013 [acceso 12 Sep 2015]; Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129493/1/9789243505725_spa.pdf?ua=1&ua=1
- ONUSIDA. Informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial de sida. [Internet]. 2014 [acceso 20 Sep 2015]; Disponible en: <http://www.unaids.org/es/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2014/july/20140716prgapreport/>
- Operskalski EA, Stram DO, Lee H, Zhou Y, Donegan E, Busch MP, et al. Human-Immunodeficiency- Virus Type-1 Infection - Relationship of Risk Group and Age to Rate of Progression to Aids. *Transfusion Safety Study*

- Group. Journal of Infectious Diseases [Internet]. 1995 [acceso 12 Sep 2012]; 172(3): [648-55]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658055>
- Ordóñez V., Barranco E., Guerra G., Barreto J., Santana S., Espinosa A, et al. Estado nutricional de los pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos en el programa de Hemodiálisis del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Nutr. Hosp. 2007; 22(6): 677-694.
 - Ortiz S, Aguilar F, Llanes G, González ME, González JA, Santana S, et al. Valor predictivo de la encuesta subjetiva global en la conducta quirúrgica y la evolución posoperatoria del cáncer colorrectal. Revista Mexicana de Coloproctol Enfermed Año Recto Colon. 2005; 11(3): 114-122.
 - Ospina S, Estrada S. Medidas de Bioseguridad y SIDA. In: Fundamentos de Medicina. SIDA. Enfoque Integral. 2da ed. Medellín. Colombia, 1996.
 - Pacheco S, Wegner A, Guevara R, Céspedes E, Mallea L. Albúmina en el paciente crítico: ¿Mito o realidad terapéutica? Rev Chil. Pediatr. 2007; 78(4): 403-413.
 - Padilla JI, Arias M, Bonilla M, Fallas ML, Vargas C. Hipocolesterolemia y mortalidad en el paciente con nutrición parenteral. Rev. Méd Costa Rica Centroam. 2003; 70(563): 53-57.
 - Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services [Internet]. 2015. [citado 13 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
 - Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R. The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. HIV Medicine. [Internet] 2006 [acceso 25 Jun 2013]; 7:323–330. Disponible en: <http://www.sassit.co.za/Journals/HIV/Malnutrition%20and%20HIV%20outcome.pdf>

- Pérez J, Pérez D, Gonzáles I, Díaz M, Millán JC, Orta M. Pautas Cubanas para el tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH/sida, Instituto Pedro Kourí, Ministerio de Salud Pública. Ciudad de la Habana, Cuba. 2004.
- Pintó X. Protocolos Hipertrigliceridemias. Sociedad Española de Medicina Interna; Madrid. 2008.
- Pirrone V, Libon DJ, Sell C, Lerner CA, Nonnemacher MR, Wigdahl B. Impact of age on markers of HIV-1 disease. *Future Virol.* 2013; 8(1): 81-101.
- Polo R, Gómez-Candela C, Miralles C, Locutura J, Álvarez F, et al. Recomendaciones de SPNS/GEAM/SENPE/AEDN/SEDCA/GESIDA sobre nutrición en el paciente con infección por VIH. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo Secretaría General Técnica Centro de Publicaciones [Internet]; 2006 [acceso 21 Dic 2012]. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/DcyRc_RecomendacionesNutricionVIHsep_2006.pdf
- Quercia R, Roberts J, Martin-Carpenter L, Zala C. Comparative Changes of Lipid Levels in Treatment-Naive, HIV-1-Infected Adults Treated with Dolutegravir vs. Efavirenz, Raltegravir, and Ritonavir-Boosted Darunavir-Based Regimens Over 48 Weeks. *Clin Drug Investing.* 2015; 35: 211–219.
- Rabe K, Lehrke M, Parhofer K, Broedl U. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol Med.* 2008; 14(11-12): 741-751.
- Ravasco P, Anderson H, Mardones F. Métodos de valoración del estado nutricional. *Nutr Hosp.* 2010; 25 (Supl. 3): 57-66.
- Reus S, Portilla J, Gimenoa A, Sánchez J, García JA, Martínez O, et al. Predictores de progresión y muerte en pacientes con infección avanzada por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004; 22(3): 142-9.
- Rickabaugh TM, Jamieson BD. A Challenge for the Future: Aging and HIV Infection. *Immunol Res.* 2010; 48(1-3): 59–71.
- Risso GD. Enfermedad cardiovascular en sujetos con VIH / SIDA. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2012; 41(4): 235-248.

- Robles L, Beas A, Cano YM, Martínez MG. Estado nutricional de pacientes VIH positivos. *Revista Médica MD*. 2011; 3(2): 92-98.
- Rodríguez FF, Muñoz 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)* [Internet]. 2000 [acceso 12 Nov 2013]; 115 [145-150]. Disponible en: [http://rpsgraphics.com/ven1rps/From%20RPS/02012013_For%20Process/31-12-2012/115\(4\)/s300/71490/M1150407.pdf](http://rpsgraphics.com/ven1rps/From%20RPS/02012013_For%20Process/31-12-2012/115(4)/s300/71490/M1150407.pdf)
- Romero A, Somers VK, Sierra J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *International Journal of Obesity*. 2008; 32(6): 959–966.
- Romo J, Salido F. SIDA: Manejo del paciente con HIV. 2da ed. Mexico: Editorial El Manual Moderno. [Internet] 1997 [acceso 9 Sep 2012]; [121]. Disponible en: http://books.google.com.cu/books/about/Sida.html?id=W8pHAAAACAAJ&redir_esc=y
- Rong L, Feng Z, Perelson AS. Mathematical Modeling of HIV-1 Infection and Drug Therapy. *Mathematical Modelling of Biosystems Applied Optimization*. 2008; 102: 87-13.
- Rotshild V, Olshtain-Pops K, Maayan S. Assessing cardiovascular risk factors among patients living with HIV/AIDS - survey of patients treated at the Hadassah Aids Center, Hadassah Ein Kerem, and Jerusalem. *Harefuah*. 2013; 152(4): 211-5.
- Ruel TD, Zanoni BC, Ssewanyana I, Cao H, Havlir DV, Kanya M, et al. Sex Differences in HIV RNA Level and CD4 Cell Percentage During Childhood. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(6): 592–599.
- Ruiz M, Kamerman LA. Nutritional screening tools for HIV-infected patients: implications for elderly patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. [Internet] 2010 [acceso 18 Oct 2012]; 9(6):362-7. Disponible en: <http://jia.sagepub.com/content/9/6/362.full.pdf>.

- Sanguineti A, Fajardo O. Marcadores de progresión en la enfermedad por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. *Dermatol. Perú.* 1998; 8 (sup.1): 55-63.
- Santana S. Comentario al artículo Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status? *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 1987; 11(1):8-13. *Nutr. Hosp.* 2008; 23(4): 395-407.
- Santana S, Barreto J, Martínez C, Espinosa A, Morales L. Evaluación nutricional. *Acta Médica.* 2003; 11(1): 59-75.
- Santos E, Fuertes A. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *An. Med. Interna (Madrid) [Internet].* 2006 [acceso 2013 Dic 01]; 23(7): 338-344.
- Shakya G, Dumre SP, Malla S, Sharma M, Kc KP, Chhetri DB, et al. Values of lymphocyte subsets in nepalese healthy adult population. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2012; 52(185): 6-13.
- Sinicco A, Biglino A, Sciandra M. Cytokine network and acute primary HIV-1 infection. *AIDS.* 1993; 7: 1167-1172.
- Sivapalasingam S, Wangechi B, Marshed F, Lavery M, Essajee S, Holzman RS, et al. Monitoring Virologic Responses to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults in Kenya: Evaluation of a Low-Cost Viral Load Assay. *PLoS One [Internet].* 2009 [acceso 21 Dic 2012]; 4(8): 6828. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0006828>.
- Sicotte M, Bemeur CH, Diouf A, Zunzunegui MV, Nguyen V, et al. Nutritional status of HIV-infected patients during the first year HAART in two West African cohorts. *Journal of Health, Population and Nutrition. [Internet]* 2015; [acceso 10 Ago 2015]; 34:1. Disponible en : <http://www.jhpn.org/mostviewed/year?page=1&itemsPerPage=100&citation=true&summary=false>
- Somarriba G, Neri D, Schaefer N, and Miller TL. The effect of aging, nutrition, and exercise during HIV infection. *HIV AIDS (Auckl).* [Internet] 2010 [acceso

12 Nov 2012]; 2:191–201. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3218696/>

- Souza SJ, Luzia LA, Santos SS, Rondó PH. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: A review. *Rev Assoc Med Bras.* 2013; 59(2): 186-98.
- Srivastava PK, Banerjee M, Chandra P. Modeling the drug therapy for HIV infection. *Journal of Biological Systems.* 2009; 15(17): 213-223.
- Stambullian M. Desnutrición en pacientes infectados con VIH y su tratamiento por vía oral. *Actualización Nutrición.* 2010; 11(1): 10-16.
- Steel A. Lymphocyte activation in HIV-1 infection: time for quality control. *Journal of HIV Therapy Publisher [Internet].* 2010 [acceso 18 Oct 2012]; 15(1). Disponible en: <http://www.biomedsearch.com/article/Lymphocyte-activation-in-HIV-1/228121672.html>
- Strawford A, Hellerstein M. The etiology of wasting in the human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome. *Semin-Oncol Pubmed.* 1998; 25 (2 supp 6): 76-81.
- Sudfeld CR, Isanaka S, Aboud S, Mugusi FM, Wang M, Chalamilla GE, et al. Association of serum albumin concentration with mortality, morbidity, CD4 T-cell reconstitution among tanzanians initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2013; 207(9): 1370-8.
- Tabarsi P, Chitsaz E, Moradi A, Baghaei P, Farnia P, Marjani M, et al. Treatment outcome, mortality and their predictors among HIV-associated tuberculosis patients. *Int J STD AIDS [Internet].* 2012 [acceso 14 Dic 2012]; 23(9):e1-4 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033530>.
- Takata H, Fujimoto S. Metabolic syndrome. *Nihon Rinsho.* 2013; 71(2):266-269.
- Tate T, Willig AL, Willig JH, Raper JL, Moneyham L, Kempf MC, et al. HIV infection and obesity: where did all the wasting go? *Antivir Ther [Internet].* 2012 [acceso 15 Oct 2012]; 17(7). Disponible en:

<http://www.biomeddefine.com/sdx/t32/all/100/inhibitor+protease+genetic+variation+finding.html>.

- Tchoukalova YD, Koutsari C, Votruba SB, Tchkonina T, Giorgadze N, Thomas T, et al. Sex- and depot-dependent differences in adipogenesis in normal weight humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(10): 1875–1880.
- Terán-Rincón G, Solano L, Portillo Z. Indicadores nutricionales en pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana. *An Venez Nutr*. 2001; 14(1): 27-34.
- Thakar MR, Abraham PR, Arora S, Balakrishnan P, Bandyopadhyay B, Joshi AA et al. Establishment of reference CD4+ T cell values for adult Indian population. *AIDS Research and Therapy*. [Internet] 2011 [citado 2013 Sep 14]; 8:35:2-9. Disponible en: <http://www.aidsrestherapy.com/content/pdf/1742-6405-8-35.pdf>
- Thiébaud R, Malvy D, Marimoutou C, Davis F. Anthropometric indices as predictors of survival in AIDS adults. Aquitaine Cohort, France, 1985-1997. Groupe d'Epidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). *Eur J Epidemiol*. 2000; 16(7): 633-9.
- Touloumi G, Hatzakis A, Rosenberg PS, O'Brien TR, Goedert JJ. Effects of age at seroconversion and baseline HIV RNA level on the loss of CD4+ cells among persons with hemophilia. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *AIDS*. 1998; 12(13): 691-1697.
- Triola MF. *Elementary Statistics Technology Update*. 11TH edition. Addison-Wesley. New York. 2012.
- Tsuda LC, da Silva MM, Machado AA, Fernandes AP. Body changes: antiretroviral therapy and lipodystrophy syndrome in people living with HIV/AIDS. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2012; 20(5): 847-53.
- Turner E. Nutrition During Pregnancy. En: Seltzer MH. *Modern nutritional* [Internet]. 1982 [acceso 14 Nov 2012]; 6: [218p.]. Disponible en: <http://books.google.ca/books?id=S5oCjZZZ1ggC&pg=PA769&dq=65.%09Seltzer+MH++modern+nutritional+1982;+6:218.&hl=es&sa=X&ei=iFv9UO->

JFqXb0wGNyICACQ&ved=0CC4Q6AEwAQ#v=onepage&q=65.%09Seltzer%20MH%20%20modern%20nutritional%201982%3B%206%3A218.&f=false.

- UNAIDS. Global Report. UNAIDS report on the global AIDS epidemic [Internet]. 2013. [acceso 20 Nov 2014]; Disponible en: https://unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf
- UNAIDS. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. [Internet]. 2014 [acceso 6 Sep 2015]; Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf
- Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *Neth J Med*. 2013 May; 71(4): 174-87.
- Velásquez G, Gómez RD. Fundamentos de Medicina. SIDA. Enfoque Integral. 2da Edición. Medellín. Colombia. 1996.
- Venkataramana K. A Study of Biological Markers in HIV Disease Progression and Management in the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Era. *American Journal of Bioscience and Bioengineering* 2013; 1 (2): 24-37.
- Vu CN, Ruiz-Esponda R, Yang E, Chang E, Gillard B, Pownall HJ, et al. Altered relationship of plasma triglycerides to HDL cholesterol in patients with HIV/HAART-associated dyslipidemia: Further evidence for a unique form of Metabolic Syndrome in HIV patients. *Metabolism*. 2013; 62(7): 1014-20.
- Wells JC. Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; 21(3): 415-30.
- Wijk JP, Castro M. Hypertriglyceridemia, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients: Effects of Antiretroviral Therapy and Adipose Tissue Distribution. *Int J Vasc Med*. 2012; 2012: 2010-2027.
- Woods MN, Wanke CH, Ling PR, Hendricks KM, Tang AM, Andersson ChE, et al. Metabolic syndrome and serum fatty acid patterns in serum phospholipids in hypertriglyceridemic persons with human immunodeficiency virus. *Am J Clin*

Nutr. [Internet] 2009 [acceso mar 2011]; 89(4): [Aprox. 7p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2667461/>

- Wu CH, Heshka S, Wang J, Pierson RN, Heymsfield SB, Laferrère B, et al. Truncal fat in relation to total body fat: influences of age, sex, ethnicity and fatness. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31(9): 1384–1391.
- XII Conferencia Mundial. Cofactores en la progresión de la infección VIH a SIDA [Internet]. Ginebra 2006 [citado 2013 Sep 14]. Disponible en: <http://www.ctv.es/USERS/fpardo/vihisn.htm>
- XIX Conferencia Internacional sobre el Sida. Conferencia sobre el sida. [Internet]. Estados Unidos 2012 [acceso 2013 Feb 07]. Disponible en: <http://www.elperiodicodechia.com/FrontPageLex/libreria/cl0060/73-14833-conferencia-sobre-el-sida-alarma-la-feminizacion-del-vih-el-periodico-de-chia-el-sida-en-america-latina--cumbre-del-sida-en-estados-unidos--oea-y-naciones-unidas-frente-al-sida.htm>
- Zachariah R, Fitzgerald M, Massaquoi M. Risk factors for high early mortality in patients on antiretroviral treatment in a rural district of Malawi. *AIDS*. 2006; 20(18): 2355–60.
- Zayas GM, Castanedo R, Domínguez Y, González DI, Herrera V, Herrera X, et al. Estado nutricional de las personas con VIH/SIDA asistidas por el sistema de atención ambulatoria. *Rev Cub Aliment Nutr*. 2009; 19(1): 106-114.

AUTOBIBLIOGRAFÍA

Publicaciones que contienen los resultados que se presentan en la tesis:

- **Linares EM**, Santana S, Carrillo O, León MA, Sanabria JG, Acosta N, Pla A, Coniell E. Estado nutricional de las personas con VIH/sida. Su relación con el conteo de las células T CD4+. *Nutr Hosp.* 2013; 28 (6):2197-2207.
- León MA y **Linares EM**. La Regresión logística binaria como instrumento para la predicción de deterioro inmunológico a partir de indicadores nutricionales en personas con VIH/sida. *Investigación Operacional* 2014; 35 (1): 35-48.
- **Elisa Maritza Linares Guerra** and Sergio Santana Porbén. T-Cell Number, Nutritional Status, and HIV: The Cuban Experience in the Provision of Food and Nutrition Care to People with HIV/AIDS.. *Health of HIV Infected People. Food, Nutrition and Lifestyle without Antiretroviral Drugs.* Volume 2, Chapter 21. Edited by Ronald Ross Watson, Editorial Elsevier. 2015

Otras publicaciones relacionadas con el tema:

1. **Linares EM**, Bencomo JF, Pérez LE, Torres O, y Barrera O. Influencia de la infección por VIH/SIDA sobre algunos indicadores bioquímicos del estado nutricional. *Revista Cubana Aliment Nutr.* 2002; 16(2): 119-26.
2. **Linares EM**, Barrera O, Bencomo JF, Ruiz ML. Influencia de la infección por VIH/SIDA sobre algunos indicadores antropométricos del estado nutricional. *DST-J bras Doenças Sex Transm.* 2003; 15 (3): 10-15.
3. **Linares EM**, Bencomo JF, Santana S, Barreto J. Aplicación del Método Chang en la Evaluación Nutricional de individuos VIH/SIDA. *DST – J bras Doenças Sex Transm.* 2005; 17(4): 259-264.
4. **Linares EM**, Acosta N, Hernández Y, Sanabria J, Jerez E, Pla A. Adiposidad Abdominal y riesgo de morbilidad en personas de la provincia de Pinar del Río que viven con VIH/sida. *Rev Cubana Aliment Nutr.* 2008;18(1):116-58

5. **Linares EM**, Jerez Hernández E, Pla Cruz A, Acosta Nuñez N, Hernández Alfonso M. Cambios provocados por la terapia antirretroviral sobre indicadores bioquímicos del estado nutricional en personas con VIH/sida. Rev Ciencias Médicas. [Internet] 2011 [citado 2013 Nov 11]; 15(4): 8-21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000400003&lng=es.
6. Coniel Linares Emilia, **Linares Guerra Maritza**, Pla Cruz Alina de Jesús, Acosta Núñez Nadia, Amarán Valverde Juan Eduardo. Estado nutricional e inmunológico en personas con VIH/sida, su relación con coinfecciones en Pinar de Río. Rev Ciencias Médicas [revista en la Internet]. 2013 Oct [citado 2013 Nov 24]; 17(5): 2-12.

Trabajos relacionados con el tema de la tesis, presentados en eventos científicos.

- **Linares EM** y colaboradores. II Jornada Científica Provincial Conjunta de Atención a las PVVIH/SIDA. Pinar del Río. **2007. Prevalencia de Obesidad Central en PVIH/sida de la provincia de Pinar del Río.**
- **Linares EM** y colaboradores. III Jornada Científica Provincial Conjunta de Atención a las PVVIH/SIDA. **2008. Pinar del Río. Cambios favorables de la Circunferencia Muscular del Brazo provocados por los antirretrovirales en PVIH/sida. Pinar del Río.**
- **Linares EM** y colaboradores. Evento Científico Regional de GPSIDA. Pinar del Río. **2008 “Cambios provocados por la TAR sobre indicadores bioquímicos del estado nutricional”.**
- **Linares EM** y colaboradores. Jornada Provincial Girón **2008. Adiposidad Abdominal y riesgo de morbilidad en personas de la provincia de Pinar del Río que viven con VIH/sida.**

- Linares EM y colaboradores. Convención Internacional Tecnología y Salud. Palacio de las Convenciones. La Habana. Cuba. **2008**
- **Cambios Provocados por la Terapia Antirretroviral sobre indicadores bioquímicos del estado nutricional.**
- **Cambios favorables de la circunferencia muscular del brazo provocados por la terapia antirretroviral en PVIH/sida.**
- **Terapia antirretroviral y riesgo de obesidad en PVIH/sida. Pinar del Río. 2008.**
- **Linares EM** y colaboradores. XIX Congreso Latinoamericano de Patología Clínica /Medicina de Laboratorio. VII Congreso de la Sociedad Cubana de Patología Clínica. Palacio de las Convenciones. La Habana. Cuba. **2009**. “**Niveles séricos de lípidos y lipoproteínas en personas con VIH/sida que usan terapia antirretroviral**”.
- **Linares EM** y colaboradores. V Congreso Nacional de Nutrición Clínica y Metabolismo. CIMEQ. Noviembre **2009**. Conferencia temática: “**Cambios metabólicos y trastornos de la composición corporal en personas con VIH/sida**”.
- **Linares EM** y colaboradores. XVI Jornada Provincial. Jornada Territorial Occidental de Medicina Interna. **2009** Conferencia Plenaria: “**Cambios metabólicos y trastornos de la composición corporal en pacientes con VIH/sida**”.
- **Linares EM** y colaboradores. I Simposio internacional de Aterosclerosis. Pinar del Río **2009**. “**Terapia antirretroviral combinada y alteraciones en los niveles séricos de lípidos y lipoproteínas**”.
- **Linares EM** y colaboradores. II Evento Científico Universidad/GPSIDA. III Evento Científico Regional de GPSIDA. **2009**. “**Perfil lipídico en personas con VIH/sida de la provincia de Pinar del Río**”.
- **Linares EM** y colaboradores. I Jornada Provincial de Aterosclerosis. Universidad de Ciencias Médicas. Pinar del Río. **2010**. “**Terapia**

Antirretroviral Combinada y riesgo de alteraciones en los niveles séricos de lípidos y lipoproteínas”.

- **Linares EM** .V Reunión Nacional de los Grupos de Apoyo Nutricional a personas con VIH. Cienfuegos. Cuba. **2010**. **“Evaluación Nutricional de las PVIH/sida de la provincia de Pinar del Río. 2010”**.
- **Linares EM**. Primer Encuentro Internacional virtual de Educación e Investigación en Ciencias Morfológicas. **2010**. **“Bases Moleculares de la Fisiopatología de la desnutrición en el sida”**.
- **Linares EM** y colaboradores. XVIII Conferencia Internacional de SIDA. Viena 18-23 Julio **2010**. **“Combination Antiretroviral Therapy and the risk of lipid disorders in HIV-infected adults”**.
- Linares EM y colaboradores. IV Jornada Científica Provincial de ITS/VIH/sida y GPSIDA. Taller Provincial de Calidad de Vida. Marzo **2011**. **“Caracterización inmunológica-nutricional de personas con VIH/sida con menos de un año de seropositividad”**
- **Linares EM** y colaboradores. VIII Evento Científico Nacional de GPSIDA. Jornada Científica de Atención Integral en VIH/sida. Santiago de las Vegas. Abril **2011**. **“Caracterización inmunológica-nutricional de personas con VIH/sida con menos de un año de seropositividad”**.
- **Linares EM** y colaboradores. Jornada Nacional de Nutrición Clínica y Metabolismo. CIMEQ. Diciembre **2012**. **“Valor predictivo de indicadores antropométricos en el estado inmunológico de adultos con VIH/sida en un año de evolución”**.
- **Linares EM** y colaboradores. I Jornada provincial de Nutrición Clínica y Metabolismo. **2012**. **“Valor predictivo de indicadores antropométricos en el estado inmunológico de adultos con VIH/sida en un año de evolución”**.

- **Linares EM** y colaboradores. Concurso del Premio Anual de la Salud **2012**. Categoría. Artículo Científico. Premio Provincial. **“Cambios provocados por la terapia antirretroviral sobre indicadores bioquímicos del estado nutricional en personas con VIH/sida”**. *Revista de Ciencias Médicas*, diciembre 2011; **15(4)**.
- **Linares EM** y colaboradores. XIII Congreso Felanpe **2012**. Primer Congreso Latinoamericano de Nutrición Clínica Pediátrica. VII Congreso Panameño de Nutrición Clínica. Ciudad Panamá. **2012**. **“Estado Nutricional de personas con VIH/sida y su relación con el estado inmunológico. Pinar del Río. Cuba”**.
- **Linares EM** y colaboradores. XVI Congreso Latinoamericano de Nutrición. Promoción de Salud y Prevención de Enfermedades. Palacio de las Convenciones. La Habana. Cuba. **2012**. **“Estado Nutricional de personas con VIH/sida y su relación con el estado inmunológico. Pinar del Río. Cuba”**. Trabajo Premiado.
- **Linares EM** y colaboradores. III Jornada Científica y 1^{er} Congreso Médico del Hospital General de Benguela. Angola. **2013**. **Estado nutricional de personas con VIH y su relación con el conteo de las células CD4+**. Pinar del Río.
- **Linares EM** y colaboradores. IV Jornada Científica de la Facultad de Medicina. Universidad de Katyavala Bwila. Benguela. Angola. **2013**. **Estado nutricional de personas con VIH y su relación con el conteo de las células CD4+**. Pinar del Río.
- **Linares EM** y León MA. IV Jornada Científica de la Facultad de Medicina. Universidad de Katyavala Bwila. Benguela. Angola. **2013**. **El gradiente del índice de masa corporal como predictor de deterioro inmunológico en personas con VIH**.
- **Linares EM** y colaboradores. IV Jornada Científica de la Facultad de Medicina. Universidad de Katyavala Bwila. Benguela. Angola. **2013**.

Impacto de la terapia antirretroviral sobre el estado nutricional e inmunológico de personas con VIH. Benguela.

- León MA y **Linares EM**. Congreso Internacional CompuMAT **2013**. Palacios de las Convenciones. La Habana. Cuba. **El gradiente de Índice de Masa Corporal como predictor de deterioro inmunológico en personas con VIH/sida.**
- León MA y **Linares EM**. XXIII Encuentro de Estadísticos, Cuba- México. **2013. Conferencia: La regresión logística binaria en la predicción de deterioro inmunológico a partir de indicadores nutricionales en personas con VIH/sida.**
- **Linares EM**. V Jornada Científica de la Facultad de Medicina. Universidad de Katyavala Bwila. Benguela. Angola. **2014. Conferencia: Indicadores nutricionales como marcadores de progresión de la infección VIH/sida.**
- **Linares EM**. IV Jornada Científica del Hospital General de Benguela. Angola. **2014. Cambios provocados por la terapia antirretroviral en el estado nutricional e inmunológico de personas con VIH/sida de la provincia de Benguela. Angola.**
- **Linares EM**. V Jornada Científica de la Facultad de Medicina. Universidad de Katyavala Bwila. Benguela. Angola. **2014. Cambios provocados por la terapia antirretroviral sobre el peso corporal y las células T CD4+ en personas con VIH/sida de Benguela.**
- **Linares EM**. V Jornada Científica de la Facultad de Medicina. Universidad de Katyavala Bwila. Benguela. Angola. **2014. La hemoglobina post-terapia antirretroviral como indicador bioquímico de predicción de respuesta inmunológica en personas con VIH/sida. Benguela 2014.**

ANEXO I.

Indicadores nutricionales que evalúan el grado de preservación de los diferentes compartimientos del organismo

Compartimiento corporal	Indicador nutricional	
Graso	Pliegues cutáneos	
	Área grasa del Brazo	
Muscular	Circunferencia del brazo	
	Circunferencia muscular del brazo	
	Área muscular del brazo	
Visceral	Proteínas secretadas por el hígado	Albúmina
		Transferrina
		Prealbúmina
		Proteína de unión al retinol
	Conteo total de linfocitos	
	Excreción urinaria de nitrógeno	
Suma de los compartimientos	Peso actual	
	Índice de Masa Corporal	

Fuente: Santana et al.; 2003.

ANEXO II: VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA ADAPTADA AL VIH

1. Cambios de peso.

- Pérdidas de peso en los últimos 6 meses Kg..... %
- Cambios en las 2 últimas semanas..... aumento; no cambios.....; disminución.....

2. Cambios de ingesta (comparándolo con la normalidad)

Cambios: No..... Si..... Duración del cambio en semanas.....

Si la respuesta es Sí: dieta sólida subóptima:; dieta líquida.....; líquidos hipocalóricos.....; Ayuno.....

Suplementos: vitaminas.....; minerales.....; Incluir dosis / frecuencia.

3. Síntomas gastrointestinales que persistan durante más de dos semanas:

Ninguna.....; náuseas.....; vómitos.....; diarrea.....; anorexia.....

4. Capacidad funcional:

No disminución (en plena capacidad).....; Disfunción: duración..... semanas, tipo:

trabajando de forma subóptima.....

Con capacidad de cuidados ambulatorios..... encamado

5. Estadio de la enfermedad.....; Enfermedad oportunista.....; Tumor asociado.....;

Demandas metabólicas

(Estrés): ninguno.....; estrés bajo.....; estrés moderado.....; estrés elevado.....

b. Exploración Física (especificar: 0 = normal; 1 = leve; 2 = moderada; 3 = grave).

_ Desgaste muscular (cuadriceps, deltoides, temporal).....

_ Edemas maleolares.....

_ Edemas en sacro.....

_ Pérdidas de grasa subcutánea (tríceps, tórax).....

_ Lesiones de mucosa.....

_ Lesiones cutáneas.....

_ Lesiones en cabello.....

_ Ascitis.....

c. VGS (seleccionar uno):

_ Bien nutrido.....

_ Moderadamente malnutrido.....

_ Severamente malnutrido.....

Fuente: Polo et al 2006.

ANEXO III. INTERPRETACIÓN DE LA VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA ADAPTADA AL VIH

Estado Nutricional/Categoría	A	B	C
Cambio de peso	Pérdida de peso no significativa, menor de 5% o mayor de 10 % en los últimos seis meses, pero con ganancia de peso durante el último mes.	Pérdida de peso potencialmente significativa 5-10%, disminución rápida de peso, mayor de 10%, pero con recuperación evidente.	Pérdida de peso significativamente mayor de 10%, disminución grande, rápida y continua en el mes anterior y sin signos de recuperación.
Ingesta Alimentaria	Alimentación por boca. Mejora de la ingesta.	Reducción moderada de la ingesta, sin mejoría aparente. Consumo de dieta líquida exclusivamente.	Reducción severa de la ingesta. Ayuno o ingesta de líquidos hipocalóricos.
Síntomas gastrointestinales	Sin síntomas A corto plazo (Menos de 2 semanas).	Síntomas persistentes, pero moderados en su gravedad.	Síntomas persistentes y graves.
Capacidad Funcional	Sin limitaciones. Mejora en las actividades funcionales.	Actividades restringidas debido a fatiga y debilidad.	Deterioro grande de las actividades físicas (en cama).
Estadio de la enfermedad	Estadio A1, A2 Bajo estrés metabólico.	Estadio B1, B2. Estrés metabólico Moderado	Estadio C1,C2,C3. Estrés metabólico alto.
La enfermedad y su relación con las necesidades nutricionales.	Sin pérdida de grasa subcutánea y masa muscular.	Signos de pérdida de grasa y masa muscular en algunas regiones, pero no en todas.	Pérdida grande de grasa y de masa muscular en la región de brazos y piernas, etc.

Fuente: Mantilla et al.; 2009.

ANEXO IV. ALTERACIONES METABÓLICAS DESENCADENADAS POR EL VIH

Área Metabólica	Alteraciones Reportadas
Metabolismo de Proteínas	<ul style="list-style-type: none"> • En etapas tempranas, no se detectan modificaciones en el balance nitrogenado, lo que confirma que hay pocos cambios en la masa muscular (Míguez et al.; 1996). • En el estadio más avanzado de la infección por el VIH, aumenta el catabolismo de la proteína muscular con un balance nitrogenado negativo, con pérdida de aminoácidos desde el músculo esquelético los que son utilizados en la síntesis de proteínas de fase aguda por parte del hígado, oxidados para adquirir energía o utilizados como sustratos en la gluconeogénesis, así como en la síntesis proteica en leucocitos, dando soporte a la expansión clonal, secreción de inmunoglobulinas y proteínas regulatorias (Grunfeld et al.; 1992 y Míguez et al.; 1996).
Metabolismo de Carbohidratos	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución en la sensibilidad de los receptores de las células beta del páncreas, liberación reducida de insulina en respuesta a la glucosa; y un aumento de la gluconeogénesis por liberación de sustratos gluconeogénicos como alanina y lactato y una mayor inducción de las enzimas gluconeogénicas hepáticas. (Velásquez y Gómez, 1996). • Incremento en el glicerol sanguíneo, el que deberá incorporarse a la glicolisis y la gluconeogénesis (Nuñez y Christeff, 1994) • Con relación a la sensibilidad tisular a la insulina, los reportes son contradictorios, en algunos casos se plantea intolerancia a la glucosa por resistencia tisular a la insulina (Velásquez y Gómez, 1996), mientras que otros estudios refieren en los pacientes con sida una hipersensibilidad a la insulina (Hommes et al.; 1991).
Metabolismo de Lípidos.	<ul style="list-style-type: none"> • Los niveles de colesterol total, LDL y HDL están significativamente reducidos y se mantienen así en todos los estadios de la infección (Nuñez y Christeff.; 1994). • Durante las etapas tempranas de la infección no hay cambios en las concentraciones de triacilglicéridos séricos, mientras que los pacientes del estadio más avanzado manifiestan un considerable incremento en la concentración de triacilglicéridos circulantes (Grunfeld et al.; 1992). • Disminuye el catabolismo de los triacilglicéridos en plasma por reducción en la actividad de la lipasa lipoproteica (Nuñez y Christeff.; 1994). • Aumento de la lipólisis a nivel del tejido adiposo (Míguez et al.; 1996). • Hipertrigliceridemia asociada además a acciones inmunosupresoras con efectos inhibitorios sobre los monocitos y macrófagos (Velásquez y Gómez. ; 1996).

ANEXO V. BASES MOLECULARES DEL SÍNDROME DE LIPODISTROFIA

Alteración metabólica	Explicación Molecular
DISLIPIDEMIAS.	<p>La acción de los inhibidores de la proteasa:</p> <ul style="list-style-type: none">• Los IPs tienen como blanco la región catalítica de la proteasa del VIH-1, región homóloga aproximadamente en un 60-63 % con regiones de dos proteínas humanas que regulan el metabolismo lipídico, una de ellas es la Proteína Relacionada con el Receptor de LDL (LRP) (Pintó, 2008). Los IP se unen al receptor de la LRP el cual se expresa a nivel hepático y se encarga del aclaramiento de los quilomicrones en el estado postprandial y se co-expresa junto con la lipasa lipoproteica en el endotelio capilar teniendo como función la ruptura de los triacilglicéridos y el ingreso de ácidos grasos al tejido adiposo. (Giuseppe, 2007)• Con los IPs se ha observado un exceso de Apo CIII en las lipoproteínas, lo cual pudiera ser el principal determinante de la disminución en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triacilglicéridos, debido a que la Apo CIII es un inhibidor de la actividad de la lipasa lipoproteica, además también afecta la interacción de la Apo B100 y la Apo E con el receptor de LDL y de la LRP. Esto resultará en un incremento en los niveles de las lipoproteínas remanentes que retornan al hígado (Badiou et al.; 2003).• La acumulación en células hepáticas y adipocitos de la porción activa de la proteína de unión del elemento regulador del esteroil (SREBP). Secuencias homólogas se han descrito entre la proteasa del VIH-1 y la proteasa humana (S1P) la cual activa las vías de la SREBP-1c y SREBP-2. Un polimorfismo en los genes de S1P/ SREBP-1c confieren una diferencia en el riesgo de desarrollar hipercolesterolemia con la terapia que usa IPs, sugiriendo una posible predisposición genética a la hiperlipoproteinemia en pacientes tratados con IPs.

ANEXO V (Continuación). BASES MOLECULARES DEL SÍNDROME DE LIPODISTROFIA

Alteración metabólica	Explicación Molecular
RESISTENCIA A LA INSULINA	<p>Diversos estudios in vivo e in vitro han demostrado que la resistencia a la insulina puede aparecer en personas con VIH/sida que utilizan la TARV debido a que estos fármacos son responsables de provocar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="626 604 1442 804">• Transporte defectuoso de la glucosa al interior de las células. Los IPs inhiben la actividad intrínseca y la translocación del GluT4, así como reducen la expresión del gen que codifica para dicho transportador y provocan un aumento en los niveles del TNF∞ e inhibiendo al SREBP-1 (Giuseppe, 2007).<li data-bbox="626 842 1442 1308">• Problemas en la fosforilación inicial de la glucosa por acción de la Hexoquinasa. Los IPs provocan una hipertrofia abdominal que afecta la inhibición de la lipólisis mediada por la insulina por lo que aumentan las concentraciones de los AGNE los que inhiben la glicólisis, se les ha atribuido un efecto directo sobre la actividad de la hexoquinasa (Giuseppe, 2007), estimulan la gluconeogénesis e inhiben la síntesis del glucógeno, este efecto metabólico es un determinante importante de tolerancia a la glucosa y restablecimiento de la glicemia en ayuno. Aumentan la secreción de la insulina y disminuyen su catabolismo a nivel hepático y afectan el mecanismo de acción de la insulina por reducción de la actividad y/o translocación del GLUT4.<li data-bbox="626 1346 1442 1713">• Secreción alterada de las citoquinas: Los IPs y los análogos de la timidina provocan una reducción en la secreción de adiponectina por el tejido adiposo. La proporción alterada de adiponectina/leptina es responsable de la resistencia a la insulina en hígado y músculo. (Rabe et al.; 2008). El incremento en la secreción del TNF∞ y la IL-6 provoca un aumento en la resistencia a la insulina en el adipocito, por lo cual aumentan en estas células la lipólisis y la liberación de ácidos grasos no esterificados a la sangre, los que inducen resistencia a la insulina en hígado y músculo (Rabe et al; 2008; Acosta, 2012).

ANEXO V (Continuación). BASES MOLECULARES DEL SÍNDROME DE LIPODISTROFIA

Cambio Morfológico	Explicación Molecular
Lipoatrofia	<p>Acción de los Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa. Provocan toxicidad mitocondrial al inhibir la ADN polimerasa mitocondrial (Polimerasa γ) (Matthew et al.; 2009; Hulgán y Gerschenson, 2012) lo que trae como consecuencia afectación en la replicación del ADN mitocondrial (ADNm), se altera también la síntesis de las enzimas que participan en la respiración celular, lo que representa un fracaso energético de la célula. La disfunción mitocondrial severa puede provocar la apoptosis y la pérdida de células grasas. (Hipótesis válida para la estavudina). Hipótesis alternativa para la toxicidad del AZT: El AZT inhibe la fosforilación de la timidina por lo que la cantidad de TTP intracelular disminuye. El desbalance del TTP comparado con otros dNTPs puede causar la reducción del ADNm en tejidos afectados por la toxicidad el AZT (Matthew et al.; 2009)</p> <p>Acción de los Inhibidores de Proteasa. Los IPs provocan disminución de la generación del ácido 9 CIS retinoico (Rodríguez y Muñoz, 2000). La proteasa del VIH tiene un 58% de homología con la región carboxilo terminal de la proteína ligadora del ácido retinoico (CRABP-1). Es posible que los IP inhiben la unión del ácido retinoico al CRABP-1, disminuyendo la generación de ácido 9 CIS retinoico; lo anterior induce una menor actividad del RXR (receptor de ácido retinoico) trayendo como consecuencia el incremento en la apoptosis de los adipocitos periféricos y la disminución en su diferenciación. Por otra parte los IPs alteran la estructura y la localización nuclear del SREBP-1, factor de transcripción adipogénico que participa en la diferenciación de los adipocitos y también alteran la expresión de adipocitocinas en cultivos de adipocitos, e incrementan la expresión de citoquinas proinflamatorias como TNF-α y la IL-6, las que tienen un papel patogénico conocido en la apoptosis del tejido adiposo (Rabe et al; 2008).</p>
Lipohipertrofia	<p>Los adipocitos viscerales tienen un mayor número de receptores para los glucocorticoides que los periféricos, por lo que son más sensibles a los efectos de estas hormonas, además muestran una mayor actividad de la enzima 11β OH esteroide deshidrogenasa tipo 1, la cual convierte la cortisona inactiva en cortisol activo, por lo que estos adipocitos son capaces de producir localmente cortisol, el cual actúa en el adipocito y aumenta la acumulación de lípidos (Rodríguez y Muñoz, 2000). Las teorías que explican la lipodistrofia hacen referencia al papel del ácido retinoico 9 cis, derivado de la vitamina A, el cual participa en el mantenimiento, la proliferación y maduración de las células adiposas, pero sus efectos son menores en los tejidos adiposos de los órganos internos y de la parte superior de la espalda, por lo que su deficiencia puede ocasionar lipoacumulación en las áreas corporales donde su efecto es menor. Esta teoría atribuye dicho efecto a la disminución de la generación del ácido 9 cis retinoico por acción de los inhibidores de la proteasa (Santos et al.; 2006).</p>

ANEXO VI. DIFERENCIAS ENTRE DESNUTRICIÓN Y LA LIPOATROFIA.

Aspectos	Desnutrición	Lipoatrofia
Diagnóstico	IMC bajo, pérdida de peso, pérdida de masa celular corporal.	Presencia de al menos un cambio físico reportado por el paciente y confirmado en el examen físico.
Composición corporal	Depleción tanto de masa magra como de masa grasa.	Depleción de grasa corporal total.
Factores predisponentes	<ul style="list-style-type: none"> . Severidad de la enfermedad. . Composición corporal alterada anterior a la pérdida de peso. 	<ul style="list-style-type: none"> . Mayor edad. . Uso actual de antirretrovirales . Duración total de la TAR . Previos niveles bajos de CD4.
Pronóstico	Predictor independiente de sobrevida en pacientes adultos VIH+	No influye sobre la progresión de la enfermedad

Fuente: Stambullian, 2010.

.ANEXO VII. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, ejerciendo mi libre poder de elección y mi voluntad doy mi consentimiento para ser incluido en la investigación: **“Relación entre el estado nutricional y los cambios relativos de sus indicadores en un año de evolución, con el recuento de los linfocitos T CD4+ en personas con VIH/sida”**.

El presente documento de consentimiento informado, entregado por el investigador principal del proyecto, previa consulta oral, es parte del protocolo de trabajo y ha sido aprobado por el Comité de Ética correspondiente. Lo recibo antes de ser sometido a cualquier procedimiento.

Como constancia, queda en mí poder una copia de este documento. Cualquier cambio en el mismo se me informará en las siguientes consultas. Además se me hizo saber que se trata de una investigación de tipo observacional con la que se persigue evaluar mi estado nutricional e inmunológico y la asociación entre ambos en el intervalo de un año. Para ello se me realizarán mediciones del peso, talla, pliegue tricípital, circunferencia media del brazo, perímetro de la cintura y la cadera, además se utilizará la misma extracción de sangre destinada a la determinación de los CD4 para realizar el estudio de variables bioquímicas. La investigación no tiene riesgo alguno y se garantiza la confidencialidad en el manejo de los datos obtenidos.

La aprobación de participación en el estudio es totalmente voluntaria, no representa ningún compromiso y puedo retirarme del mismo si así lo deseo.

Firma del paciente.

Fecha

Firma del profesional que lo atiende

Fecha

Nombre y Apellidos del paciente:

Firma: _____ **Fecha:** |_|_| / |_|_| / |_|_| (Día/Mes/Año)

Nombre y Apellidos del médico de asistencia:

Firma: _____ **Fecha:** |_|_| / |_|_| / |_|_| (Día/Mes/Año)

ANEXO VIII. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

VARIABLES	TIPO	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino	Según el biológico
Lugar de residencia	Cualitativa nominal dicotómica	Pinar del Río Otros municipios	Municipio de la provincia de Pinar del Río donde vivía el individuo evaluado en el momento de inclusión en el estudio (antes de la última división político-administrativa del país).
Edad (años) en el momento del estudio	Cuantitativa continua que se convierte en cualitativa ordinal al trabajarla en intervalos de clases	≤ 35 años >35 años	Años cumplidos en el momento de su inclusión en el estudio.
Edad (años) al diagnóstico confirmatorio de VIH+	Cuantitativa continua que se convierte en cualitativa ordinal al trabajarla en intervalos de clases	< 30 ≥ 30	Tiempo en años transcurridos desde el nacimiento al momento en que recibe la confirmación de seropositividad al VIH
Tiempo (años) de confirmación de serología VIH+	Cuantitativa continua, que se convierte en cualitativa ordinal al trabajarla en intervalos de clases	≤ 5 años > 5 años	Tiempo en años transcurridos desde que se le informó al individuo la confirmación de seropositividad al VIH y el momento de inclusión en el estudio.
Estado de la TAR	Cualitativa nominal dicotómica	Tratado	Expuestos a algún tipo de combinación de fármacos antirretrovirales en el momento de inclusión en el estudio.
		No tratado	No expuestos a fármacos antirretrovirales en el momento de inclusión en el estudio.

ANEXO VIII. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS. CONTINUACIÓN

VARIABLES	TIPO	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN
Años con TARV	Cuantitativa continua que se convierte en cualitativa ordinal al trabajarla en intervalos de clases	<p>≤ 2 años</p> <p>> 2 años</p>	Tiempo en años transcurridos desde que se le inició un esquema terapéutico con fármacos antirretrovirales y el momento de inclusión en el estudio.
Tipo de fármaco antirretroviral	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> . Inhibidores de la reversotranscriptasa análogos de nucleósidos. . Inhibidores de la reversotranscriptasa no análogos de nucleósidos. . Inhibidores de la proteasa. 	Medicamentos que actúan sobre diferentes pasos necesarios para la replicación viral.
Grupos de estudio	Cualitativa nominal politómica	I	No tratados y CD4 ≥350
		II	No tratados y CD4 <350.
		III	Tratados y CD4 ≥350.
		IV	Tratados y CD4 <350.

ANEXO IX. METÁMETROS Y VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS RELACIONADAS

Metámetros	Variables antropométricas primarias	Expresión de cálculo
Porcentaje de pérdida del peso ideal. Santana et al.; 2003.	Peso actual Peso ideal (peso óptimo para la talla según sexo y edad.	$\% \text{ pérdida} = \frac{\text{peso actual} - \text{peso ideal}}{\text{peso ideal}} \times 100$
IMC (Espinosa et a.; 2007)	Peso y Talla	$\text{IMC (Kg/m}^2) = \frac{\text{Peso}}{\text{Talla}^2}$
CMB (Espinosa et a.; 2007)	CB y PT	$\text{CMB (cm)} = \text{CB} - (\pi \times 0,1 (\text{PT}))$ Donde: PT = Pliegue Tricipital en mm.
AGB Gurney and Jellife 1973 y Martorell et al.; 1976	CB y PT	$\text{AGB (cm}^2) = \text{CB}^2 / 4\pi - \text{AMB}$ Donde: $\text{CB}^2 / 4\pi = \text{Área total del brazo}$
ICC Berdasco Gómez.; 2002.	Circunferencia de la cintura y Circunferencia de la cadera	Circunferencia de la cintura/ circunferencia de la cadera

ANEXO X: PRINCIPIOS DE LAS DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS REALIZADAS EN EL ANALIZADOR QUÍMICO COMPUTARIZADO MODELO HITACHI 902

Determinación Bioquímica	Principio del test	Rango de Medición	Intervalo de referencia	Sensibilidad analítica
Albúmina g/L	Ensayo colorimétrico con verde bromocresol	10-70	38-54	2,0
Proteínas Totales g/L	Ensayo colorimétrico del Biuret	2,0 – 150	60 - 80	2,0
Triacilglicéridos mmol/L	Ensayo colorimétrico enzimático	0,05-11,4	H: 0,68-1,88 M: 0,46-1,60	0,05
Colesterol Total mmol/L	Ensayo colorimétrico enzimático	0,08-20,7	3,87----6,71	0,08
Transferrina g/L	Ensayo Inmunoturbidimétrico	0,1-5,0	2,0 – 3,6	< 0,1
Creatinina μ mol/L	Ensayo colorimétrico cinético.	18-2210	H: 62-106 M: 44-80	32

Legenda: H: Hombres M: Mujeres

Anexo XI. Puntos de Corte para los diferentes indicadores nutricionales utilizados (Santana et al.; 2003 y Espinosa et al.; 2007)

Determinación Bioquímica	Puntos de Corte.	
Pliegue Tricipital (mm)	Masculino: 5,0 – 9,0 óptimo. ≤ 4,9 Disminuido Femenino: 9,4 – 17,6 óptimo ≤ 9,3 Disminuido	
Circunferencia media del brazo (cm)	Masculino: 25,2 – 28,3 óptimo ≤ 25,1 Disminuido Femenino: 22,5 – 26,6 óptimo ≤ 22,4 Disminuido	
CMB (cm)	Masculino: ≥ 23,6 Normal < 23,6 Afectación Femenino: ≥ 19,5 Normal < 19,5 Afectación	
AGB (cm ²)	Masculino: 6,4-11,9 Normal ≤ 6,3 Afectación Femenino: 10,0-16,0 Normal ≤ 10 Afectación	
Perímetro de la cintura (cm)	Riesgo de obesidad: Hombres ≥ 94 Mujeres ≥ 80	
Índice cintura/cadera	Riesgo de obesidad. Hombres: ≥ 0,95 Mujeres: ≥ 0,80.	
Albúmina (g/L)	35 – 54 Normal < 35 Depleción proteica:	
Proteínas totales (g/L)	60-80 Normal <60: Disminuidas y >80: Aumentadas	
Triacilglicéridos (mmol/L)	Mujeres 0,46 – 1,6 Normal < 0,46 Bajo > 1,6 Alto	Hombres 0,68 – 1,88 Normal < 0,68 Bajo > 1,88 Alto
Colesterol Total (mmol/L)	3,5 – 6,5 Normal < 3,5 Bajo > 6,5 Alto	
Transferrina (g/L)	2,0 – 3,6 Normal y < 2,0 Bajo	
Creatinina μmol/L	44-128: Normal <44 Disminuida y >128 Aumentada	
VLDL-c (mmol/L)	< 0,8 Normal y > 0,8 Aumentada	
LDL-c (mmol/L)	3,9-4,9 Normal y > 4,9 Aumentada	
HDL-c (mmol/L)	Mujeres: 1,16-1,68 Normal y > 1,68 Aumentada Hombres: 0,9-1,4 Normal y > 1,4 Aumentada	
CTL (células. mm ⁻³)	>1 500 células.mm ⁻³ . Normal ≤1 500 células.mm ⁻³ . Afectado	

Anexo XII. Puntaje de acuerdo al grado de afección en las variables de interés nutricional propuestas por Chang (Chang y Richardson, 1984)

Variables	Afectación (puntaje)			
	No Afectación (1)	Leve (2)	Moderada (3)	Grave (4)
Porcentaje del peso ideal (%)	< 10%	10-20 %	20-30 %	Mayor que el 30%
Pliegue tricipital (mm)	Masculino: ≥ 5 Femenino: $\geq 9,4$	Masculino: 4,3-4,9 Femenino: 7,5-9,3	Masculino: 4,0-4,2 Femenino: 6,1-7,4	Masculino: <4 Femenino: < 6,1
Circunferencia muscular del brazo (cm)	Masculino: $\geq 23,6$ Femenino: : $\geq 19,5$	Masculino: 22,4-23,5 Femenino: 18,6-19,4	Masculino: 21,2-22,3 Femenino: 18,0-18,5	Masculino: <21,2 Femenino: < 17,9
Albúmina (g/L)	> 35	30-35	26-30	< 26
Conteo Global de linfocitos	> 1500	1200-1500	800-1200	< 800

ANEXO XIII. ESTUDIO DE LAS POSIBLES INTERACCIONES DE LA VARIABLE GRUPO CON OTRAS VARIABLES CATEGÓRICAS.

Variable (Estratos)	Variable	OR Crudo IC 95%	OR Ajustado IC 95%	Probabilidad Homogeneidad de razón de ventajas
Grupo (I,II,III,IV)	Sexo	1,671 [0,691; 4,043]	1,514 [0,538; 4,260]	0,249
	Edad	1,026 [0,460; 2,286]	0,948 [0,369; 2,434]	0,313
	Años de diagnóstico confirmatorio	1,759 [0,823; 3,757]	1,841 [0,710; 4,773]	0,650
Grupo (III,IV)	Años con TAR	28,0 [5,47-143,2]	22,3 [4,25-117,3]	0,32

Nota:

Se muestran las razones de ventajas (OR crudo) y los valores de OR ajustado por los estratos de los grupos. No se encontraron diferencias entre el OR crudo y el OR ajustado, además todos los OR resultaron no significativos. La prueba de homogeneidad de razón de ventajas (última columna de la tabla) demuestra la hipótesis de igualdad de OR entre los distintos estratos, dado que $p > 0,05$ en todas las combinaciones probadas, por lo cual las diferencias de OR entre los diferentes estratos no son estadísticamente significativas y por tanto las variables sexo, edad, años de diagnóstico confirmatorio y años con TAR para los grupos expuestos a los antirretrovirales, no confunden la relación de la variable respuesta con los grupos.