

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

- I.1. Marcadores de progresión de la enfermedad por VIH
- I.2. Valoración del estado nutricional de las personas con VIH/sida
- I.3. Cambios en el estado nutricional y alteraciones metabólicas desencadenadas por el VIH
- I.4. Cambios en el estado nutricional y alteraciones metabólicas desencadenadas por la terapia antirretroviral

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, y antes del descubrimiento del VIH como agente causal de la enfermedad, las personas en riesgo de Sida eran diagnosticadas mediante el cociente de las células T CD4+/CD8+. Poco tiempo después se identificó a la molécula CD4+ como el receptor celular para el virus.¹⁻² Así, cobró fuerza el conteo de los linfocitos T CD4+ como el marcador inmunológico de la infección por VIH.

Las células T CD4+ son activadas por la infección por el VIH, pero luego disminuyen a medida que la infección se extiende.³ Las células T CD4+ comienzan a declinar aproximadamente a los seis meses de la seroconversión, aunque algunos individuos mantienen valores estables por varios años. Mediante la citometría de flujo se ha determinado que, en ausencia de infección por VIH, las células T CD4+ representan entre el 21 – 48% del recuento global de leucocitos. Así, el recuento absoluto de las células T CD4+ oscila entre 450 – 1500 células.mm⁻³. El cociente CD4+/CD8+ en los individuos sanos debe ser > 2.⁴ Todos estos marcadores son excelentes para el seguimiento de las 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+:

Células T CD4+	
Número absoluto, células.mm ⁻³	Porcentaje, %
≥ 500	≥ 29
200 – 499	14 – 28
< 200	< 14

Fuente: Referencia [5].

La disminución progresiva del número de las células T CD4+ indica el avance de la enfermedad. Asimismo, un recuento de 200 células.mm⁻³ (o menor) se asocia a Sida e infecciones oportunistas. Cuando el recuento de estas células cae por debajo de 50 células.mm⁻³, el pronóstico de la evolución a corto plazo del paciente es muy sombrío. La muerte podría sobrevenir en poco tiempo.⁶

Un estudio publicado en el 2004 demostró que el conteo de linfocitos T CD4+ conservó su capacidad predictiva como elemento independiente de progresión de la infección por VIH, aun cuando los pacientes estaban gravemente inmunodeprimidos.⁶ De hecho, un número apreciable de los pacientes que murieron de Sida tenían valores de linfocitos T CD4+ cercanos a cero.⁶

El conteo de las células CD4+ antes de iniciar TAR ha demostrado ser un marcador pronóstico de respuesta a la misma. Se han encontrado mayor mortalidad e incidencia aumentada de morbilidad grave en individuos que inician TAR con un conteo de células CD4+ < 200 células.mm⁻³, cuando se les comparó con aquellos que lo hacen con CD4+ entre 200 – 350, o > 350.⁷⁻⁸

Teniendo en cuenta que el inicio precoz del TAR aporta beneficios clínicos y profilácticos para el enfermo, mejora la supervivencia del paciente, y reduce la incidencia de la infección por VIH en la comunidad, la OMS ha emitido directrices sobre el uso de los ARV en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH donde se recomienda que los programas nacionales de VIH proporcionen TAR a todas las personas con un diagnóstico confirmado de VIH y CD4+ ≤ 500 células.mm⁻³.⁹

Independientemente de los inconvenientes que se le puedan señalar,¹⁻² se puede asegurar que, en el momento actual, el análisis fenotípico de los linfocitos T, y de modo especial el conteo de los linfocitos CD4+ (cooperadores | inductores), es, sin duda, el marcador biológico que mejor y más información específica aporta sobre la infección por VIH. Luego, el conteo de los linfocitos CD4+ sigue siendo el “patrón dorado” de las determinaciones analíticas que se han empleado para describir la progresión de la infección por el VIH. Convenientemente interpretado, el conteo CD4+ sirve para la clasificación del estadio de la enfermedad por VIH y el diagnóstico diferencial de las infecciones oportunistas asociadas a la misma, por lo que constituye el principal elemento de decisión para la indicación de la profilaxis primaria de la infección y sus complicaciones.¹⁰

El conteo CD4+ se usa también para evaluar la respuesta inmunológica del paciente a la TAR. Una buena respuesta a la TAR se define por un incremento en el conteo CD4+ entre 50 – 150 células.mm⁻³ durante el primer año de tratamiento.¹¹

I.1.2. La carga viral plasmática como marcador virológico de la infección por VIH

El término “carga viral” se emplea para calificar las concentraciones que alcanza el ARN del VIH-1 en la sangre de la persona infectada. La carga viral constituye entonces un indicador con valor pronóstico para la evolución de la infección al indicar el equilibrio alcanzado entre el virus y el sistema inmunológico de un sujeto determinado.¹⁰ La carga viral es, además, de gran utilidad para el seguimiento de la TAR, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad cuando fallan otros marcadores de progresión convencionales.⁴ Los niveles de VIH-ARN se correlacionan con el estadio de la enfermedad y el recuento de células T CD4+.⁴

En la infección primaria, el VIH-ARN alcanza una concentración pico que coincide con la seroconversión días o semanas después del inicio de los síntomas. Pero estos valores declinan rápidamente, y se encuentran niveles relativamente bajos de VIH-ARN durante la fase silente (asintomática) de la infección.

El siguiente aumento significativo en el VIH-ARN se produce cuando la infección progresa al estadio Sida. El incremento del VIH-ARN se correlaciona con la disminución del recuento de las células T CD4+ durante las etapas activas de la enfermedad.¹⁻² Niveles altos de VIH-ARN durante la primo-infección, y valores niveles persistentemente elevados en los siguientes estadios, comportan un pronóstico oneroso.¹²

Sin embargo, la asociación entre la carga viral plasmática y la aparición de enfermedades oportunistas (como la candidiasis oral) es contradictoria. Brevis *et al.* (2009) encontraron que las cargas virales > 10 mil copias.mL⁻¹ se asociaban con una frecuencia mayor de candidiasis bucal.¹³ En contraposición con este reporte, Campo (2009) demostró que la colonización oral por *Candidas* se correlacionó con el estado inmunológico en vez del estado virológico del paciente con VIH.¹⁴

Es opinión unánime que el análisis de la carga viral constituye un indicador esencial para la toma de las decisiones sobre el inicio de la TAR, o la introducción de cambios en la misma, incluida la suspensión del tratamiento.^{11,15} La carga viral permitiría también identificar a aquellos individuos que no responden a la TAR. El análisis de los resultados de más de cinco mil pacientes participantes en dieciocho ensayos clínicos en los cuales la carga viral se determinó a lo largo del tiempo de seguimiento ha demostrado que existe una asociación de tipo dosis-respuesta entre el descenso de la carga viral y la mejoría clínica.¹⁵ Varios investigadores monitorearon (a través de tres técnicas diferentes de determinación de la carga viral) la respuesta a la TAR durante 48 semanas de 100 adultos infectados con el VIH en Kenya.¹⁶ 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.¹⁶

Sin embargo, es importante resaltar que la ausencia de VIH-ARN en un sujeto en riesgo no excluye la posibilidad de exposición al virus, o de infección por el mismo. Aun así, y aunque no constituye una prueba diagnóstica, la carga viral es más específica que la determinación de otros marcadores virológicos como el antígeno P24.⁴

I.1.3. Marcadores del estado nutricional

Desde los 1990s hasta la fecha se han empleado indicadores del estado nutricional de diverso tipo (bioquímicos, inmunológicos, y antropométricos) como predictores de la progresión de la infección por VIH hacia la enfermedad por Sida. A pesar de la amplia gama de tales indicadores, la literatura consultada solo recoge algunos de ellos con valor predictivo para el Sida.

I.1.3.1. Indicadores antropométricos

I.1.3.1.1. Índice de Masa Corporal

El Índice de Masa Corporal (IMC) es un indicador antropométrico de cálculo simple, y que se ha usado comúnmente para evaluar el estado nutricional de la persona adulta, no infectada por VIH.¹⁷ Varios estudios han demostrado que el IMC tiene un alto potencial para ser utilizado como criterio de evolución de la infección por VIH, y de decisión sobre el inicio de la TAR en los países de limitados recursos económicos.¹⁸⁻¹⁹

A inicios de los 2000s se reportaron los resultados de un estudio de cohorte que evaluó el IMC como predictor de supervivencia de 630 individuos infectados con VIH, después de correcciones para otros factores pronósticos usuales.²⁰ Un IMC < 18.5 Kg.m⁻² aumentó el riesgo de muerte del individuo examinado cuando se comparó con aquellos con un IMC igual o mayor que este punto de corte.²⁰ En el año 2001, este mismo grupo de investigadores repitió el estudio con un efectivo muestral mayor, y encontraron que el riesgo relativo de Sida clínica aumentó en la medida que disminuía el punto de corte para el IMC, hasta llegar a ser de 4.7 para un IMC < 16 Kg.m⁻².²¹

Otro estudio demostró un rápido descenso del IMC en los 6 meses precedentes al desencadenamiento del Sida (Maas *et al.*; 1999).²² Estos mismos investigadores comprobaron que el valor predictivo del IMC puede variar según el sexo, de manera que un IMC < 20.3 Kg.m⁻² para los hombres, y < 18.5 Kg.m⁻² para las mujeres, puede predecir efectivamente el incremento en el riesgo de mortalidad (Maas *et al.*; 1999).²² Reportes procedentes de África también afirman que un bajo IMC al comienzo de la TAR representa un predictor de mortalidad temprana.²³⁻²⁶

La capacidad predictiva del IMC pudiera ser independientemente de la herencia étnica del sujeto, o por la misma razón, del color de la piel. Los estudios de cohorte étnicamente diversos han demostrado que un IMC < 18 Kg.m⁻² se asocia con un riesgo de desarrollar Sida de 2 (o más) veces.²⁷

El incremento de la mortalidad temprana entre los pacientes que inician TAR con un bajo IMC parece ser de causa multifactorial. La TAR pudiera no ser efectiva cuando la persona infectada con el VIH se encuentra en las etapas avanzadas de la enfermedad. Para cuando se inicia la TAR, el bajo IMC presente respondería a la caquexia descrita en el sida clínico.²⁸ También en estos pacientes una mayor carga de infecciones oportunistas (aparejada a la inmunodepresión secundaria a la disfunción del sistema inmune que el virus produce) podría afectar la capacidad del sujeto de responder adecuadamente a (y con ello, de beneficiarse de) la TAR.²² Sobre lo anterior podrían superponerse ingresos energéticos insuficientes en aquellos adultos que residen en áreas precarias alimentariamente.²² Otra posible explicación de la asociación entre un bajo IMC y el fracaso con el uso de los ARV pudiera ser la lipodistrofia desencadenada por el uso prolongado de combinaciones de ARV en las que está presente la estavudina (D4T) y la zidovudina (AZT).²⁸

Al igual que el Sida, la desnutrición energético-nutricional (DEN) se asocia con supresión de la respuesta inmune antígeno-específica y la respuesta primaria de los anticuerpos dependientes de células T, inversión de la relación CD4/CD8, atrofia de los tejidos linfoides, reducción del conteo de linfocitos periféricos y eosinófilos, y de la actividad de las células asesinas naturales.²⁹

Cuando se combina con otros indicadores como la hemoglobina, el estado clínico y el CTL, un IMC < 18.5 Kg.m⁻² ha demostrado ser igualmente útil que el conteo de las células CD4 y la carga viral plasmática para definir el momento del inicio de la TAR (Langford *et al.*; 2007).¹⁸ Lo anterior provoca que las personas desnutridas (y que se destacarían por un IMC disminuido) sean más susceptibles a las infecciones oportunistas, y por ende, más propensos a una mortalidad temprana cuando se decide el inicio de la TAR.

Debido a la asociación existente entre el bajo IMC y la mortalidad temprana al inicio de la TAR, una interrogante natural sería si la ganancia de peso debiera ser una prioridad del 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.³⁰ En este estudio, los pacientes con un IMC < 16 Kg.m⁻² que iniciaron la TAR y no ganaron peso en los seis meses siguientes tuvieron un riesgo 10 veces mayor de morir cuando se compararon con los que ganaron más de 10 Kg.³⁰ Otro estudio similar también reportó la asociación entre la ganancia de peso a los 3 y 6 meses tras el inicio de la TAR y un aumento subsecuente de la supervivencia.³¹

Un estudio de cohorte que estudió el comportamiento del IMC en momentos diferentes tras el inicio de la TAR (Entre 1 – 12 meses de tratamiento, y 1 – 4 años después) concluyó que el incremento en el IMC fue bifásico y mayor durante el primer año de tratamiento.³² El incremento observado en el peso corporal fue independiente de la combinación de ARV empleada.³²

El IMC pudiera influir en la recuperación periférica de las células T CD4+. En una cohorte de 8,381 personas con VIH/sida (*Hombres*: 85.0%) clasificados nutricionalmente según el IMC, un IMC de 30 Kg.m⁻² al inicio del TAR se asoció mejor con el restablecimiento a los 12 meses del conteo de las células T CD4+ que valores menores/mayores de este indicador.³³

Si el bajo IMC indica a aquellos pacientes con VIH/sida en riesgo incrementado de fallecer, un IMC aumentado podría ejercer un efecto protector. Antes de la disponibilidad de los ARV, varios estudios demostraron el efecto protector del exceso de peso sobre la progresión de la infección hacia el Sida y la muerte. Koethe y Heimburger (2010), después del estudio de una cohorte de usuarios de drogas infectados con VIH-1, encontraron que la obesidad se asoció con una progresión más lenta de la enfermedad y una mayor supervivencia, independientemente del conteo T CD4+.²² El primer efecto visible de la TAR podría ser el incremento del peso corporal.³⁴⁻³⁵ Hoy también se asiste a una incidencia incrementada de la obesidad entre los pacientes medicados crónicamente con ARV.³⁴⁻³⁵

I.1.3.1.2. Pérdida de peso

La pérdida de peso ha sido reconocida como un indicador pronóstico significativo de progresión de la infección por VIH, y de supervivencia, desde el propio inicio de la epidemia.³⁶ De hecho, el síndrome de desgaste es considerado como definitorio de Sida según la clasificación de la enfermedad realizada primariamente por el Centro de Control de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos.⁵

El desgaste se define usualmente como la pérdida de peso no intencional (léase también involuntaria) del 10% (o más) del peso corporal habitual.³⁷ Esta reducción de peso está caracterizada por una disminución importante de la masa corporal magra, y con ello, pérdida importante de proteínas corporales,³⁸ lo que contribuye a acelerar la progresión la infección por VIH a la etapa de la enfermedad por Sida, a la vez que 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 como una función de la pérdida de peso, en tanto que la restauración del mismo mejora la supervivencia. Thiébaud *et al.* (2000) demostraron que la pérdida de peso superior al 10% fue un factor pronóstico de mortalidad en los individuos infectados por VIH.²⁰ El riesgo de muerte en este estudio aumentó en la medida en que también aumentaba la pérdida de peso durante el tiempo de duración del estudio.²⁰ Con un efectivo muestral mayor, y una venta de observación de 43 meses, una pérdida de peso > 10% triplicaba el riesgo de progresión de la infección por VIH hacia el Sida clínico.²¹

A pesar de que la medición *per se* del peso corporal no revela el cambio ocurrido en la composición corporal del sujeto, ni tampoco la pérdida experimentada de la masa corporal, algunos investigadores han demostrado que la gravedad del desgaste puede usarse como un indicador pronóstico en pacientes que no toman ARV.²⁹ Quienes pierden más del 20% del peso inicial sobreviven (como promedio) 48 días. Por el contrario, los que pierden menos del 10% del peso inicial pueden sobrevivir más de 500 días.²⁹

I.1.3.1.3. Circunferencia braquial

La circunferencia braquial (CB) es un buen predictor del riesgo inminente de muerte. Como también es una medida antropométrica fácil de obtener e interpretar, la CB se utiliza en los ejercicios de evaluación nutricional en condiciones de emergencia, así como en la cuantificación de la desnutrición aguda tanto en niños como en adultos.³⁹⁻⁴²

En un estudio realizado en Guinea Bissau entre 1996 y 2001 a fin de evaluar predictores de fácil monitoreo para la mortalidad por tuberculosis (TB), se examinaron durante ocho meses a 700 afectados de TB intratorácica (*Hombres*: 62.3%) tanto VIH-positivos como VIH-negativos.⁴³ La CB promedio fue mucho menor entre los que eventualmente fallecieron, incluso después de ajustar los valores según el sexo, la edad, y el tiempo de infección del paciente.⁴³ Una reducción de 10 mm de la CB incrementó el riesgo de muerte durante el tratamiento de la TB en un 22% para los sujetos VIH-negativos, y en un 13% para los VIH-positivos.⁴³

I.1.3.2. Indicadores Bioquímicos

I.1.3.2.1. Hemoglobina

Las cifras disminuidas de hemoglobina (Hb) pueden reflejar la velocidad de la progresión de la enfermedad por VIH hacia el Sida.⁴⁴⁻⁴⁵ Un estudio cubano fechado en el 2010 encontró un riesgo dos veces mayor de progresión rápida hacia el Sida en aquellos individuos que exhibían $Hb < 125 \text{ g.L}^{-1}$ en el momento del diagnóstico de la infección por VIH.⁴⁶

Se ha sugerido también que el incremento de la Hb puede predecir el éxito terapéutico si ésta se combina con el incremento en el conteo total de linfocitos. Anastos *et al.* (2004) evaluaron el valor predictivo de tanto el conteo total de linfocitos como los niveles de Hb en la toma de decisión sobre el inicio de TAR.⁴⁷ Estos autores encontraron que una $Hb < 106 \text{ g.L}^{-1}$ antes del inicio de la TAR se asociaba independientemente igualmente con la muerte y las enfermedades definitorias de Sida.⁴⁷

El papel de la hemoglobina como marcador bioquímico de predicción del avance de la enfermedad por VIH y de la respuesta al TAR se justifica por la asociación encontrada en diversos estudios entre esta proteína y el conteo CD4. Obirikorang y Yeboah (2009) hallaron una correlación positiva y significativa entre la Hb y el conteo de células T CD4+ en 228 personas con VIH/sida.⁴⁸ Dicha correlación se manifiesta tanto antes de la TAR, como al año y a los dos años del inicio de la TAR.⁴⁹

Venkataramana (2013) reportó que la $Hb < 100 \text{ g.L}^{-1}$ fue un indicador útil para predecir conteos de CD4 menores de 350 y 200 células. mm^{-3} , y con ello, la progresión de la enfermedad por VIH, y la respuesta a la TAR.⁵⁰ Un estudio de cohorte concluido recientemente en pacientes VIH+ del África Occidental, demostró que, antes de iniciar la TAR, y después de un año de seguimiento, la anemia (definida por una $Hb < 110 \text{ g.L}^{-1}$) se asoció significativamente con un conteo de $CD4 < 350 \text{ células.}\text{mm}^{-3}$.⁵¹

I.1.3.2.2. Proteínas secretoras hepáticas y conteo total de linfocitos

La albúmina es la proteína más abundante del plasma humano, y comprende entre el 50 – 60% de la proteína plasmática total. Las cifras reducidas de albúmina sérica se han asociado tradicionalmente con morbi-mortalidad incrementada y alargamiento de la estadía hospitalaria.⁵² La albúmina sérica es suficiente en la predicción de complicaciones, razón por la cual se incluye en los índices pronósticos de morbimortalidad.⁵³

En la infección por el VIH se ha descrito una disminución significativa de la albúmina sérica junto con el aumento de las globulinas plasmáticas.⁵⁴ Ello explicaría por qué las proteínas totales pudieran estar aparentemente preservadas en los pacientes infectados.⁵⁴

Un estudio completado por la autora encontró que la albúmina sérica disminuyó significativamente en la fase asintomática de la infección por VIH, por lo que esta proteína pudiera ser considerada un posible marcador de la presencia del VIH en las etapas tempranas de la infección.⁵⁵ La albúmina sérica también indicaría la progresión de la enfermedad, ya que los

niveles séricos de la proteína cayeron de manera significativa a medida que avanzaba el estadio clínico de la infección.⁵⁵

En la era de la TAR la disminución de la albúmina sérica en las personas con VIH pudiera estar relacionada también con la microalbuminuria que sufren estos individuos como consecuencia (fundamentalmente) de la disfunción tubular renal provocada por el uso de ARV como el tenofovir.⁵⁶

Otros investigadores han propuesto a la albúmina sérica como un indicador adecuado de supervivencia del paciente con Sida.³⁸ Niveles séricos de la proteína $> 35 \text{ g.L}^{-1}$ se asociaron con una supervivencia promedio de tres años, pero la supervivencia fue menor de 3 semanas en aquellos con menos de 25 g.L^{-1} .³⁸ Un estudio hecho en Irán con 111 sujetos co-infectados de VIH-TB, atendidos entre 2004 y 2007, encontró una asociación significativa entre los niveles séricos bajos de albúmina y la mortalidad.⁵⁷

Neeraj *et al.* (2011) encontraron una correlación positiva y significativa entre los niveles séricos de albúmina y hemoglobina, así como de ambas proteínas con el conteo de las células T CD4+ en individuos con VIH, tanto antes como después del inicio de la TAR.⁴⁹ Al igual que los niveles bajos de hemoglobina, la hipoalbuminemia (calificada como $< 35 \text{ g.L}^{-1}$) se asoció significativamente con un conteo bajo de CD4 ($< 350 \text{ células.mm}^{-3}$) en un estudio de cohorte realizado en pacientes VIH+ del África Occidental.⁵¹

La transferrina es una β -globulina que se encarga del transporte plasmático del hierro absorbido. El hígado constituye el principal, aunque no el único lugar de síntesis de la proteína, y su vida media en el suero es de 8 – 10 días.⁵⁸

La transferrina refleja los cambios en el estado de las proteínas viscerales de una forma más exacta que la albúmina sérica, debido al menor tamaño de su *pool* corporal, y una vida media más corta. Por otro lado, la transferrina sérica es sensible a la presencia de infecciones oportunistas en el paciente, y puede entonces actuar como un reactante negativo de fase aguda.⁵⁹ Al igual que la albúmina, la transferrina se integra dentro de índices pronósticos de la morbimortalidad hospitalaria.⁵³

El conteo total de linfocitos (CTL) puede utilizarse en los países de limitados recursos como una alternativa del conteo de las células T CD4+.¹⁸ Teniendo en cuenta la asociación encontrada en diferentes estudios entre el CTL $< 1200 \text{ células.mm}^{-3}$ y la progresión subsecuente de la enfermedad por VIH y la mortalidad a causa de la misma, se ha recomendado utilizar esta punto de corte como marcador sustituto llegado el inicio de la TAR en pacientes VIH sintomáticos.^{47,60}

Otros investigadores proponen que la velocidad en el declive del CTL sea utilizada en el seguimiento de la enfermedad. A modo de ejemplo, la disminución anual del 33% del CTL precede la aparición del sida en 1 – 2 años.⁶¹

A pesar de que el CTL se ha validado para el seguimiento de la progresión de la enfermedad en individuos VIH-positivos sin TAR, el uso del indicador en la evaluación de la respuesta terapéutica es cuestionado, y por consiguiente, no se recomienda.⁶²

Anastos *et al.* (2004) examinaron si el CTL (entre otros indicadores) podía predecir la respuesta clínica a la TAR.⁴⁷ Para ello, recurrieron a una cohorte de 873 mujeres de las que se obtuvo el CTL un año antes del inicio de la TAR. Los autores desarrollaron 3 modelos multivariados (incluyendo o no a los CD4), y emplearon dos puntos diferentes para el CTL.⁴⁷ Los modelos desarrollados fueron equivalentes tanto en la predicción de la muerte como de la incidencia de enfermedades definitivas de Sida, independientemente del punto de corte empleado.⁴⁷ Los autores concluyeron que el CTL basal (antes del inicio de la TAR) es un predictor independiente de morbi-mortalidad tras el inicio de la TAR.⁴⁷

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

La edad en el momento de la seroconversión tiene un considerable impacto en la progresión futura de la enfermedad por VIH. En varios estudios se ha encontrado una correlación positiva entre la edad al diagnóstico de la seropositividad al VIH, por un lado; y el conteo de las células T CD4+ y la carga viral, por el otro.⁶³⁻⁶⁴ Langford *et al.* (2007) refieren que, para una edad de 25 años, y un conteo de las células T CD4+ de 200 con VIH-ARN de 3000, el riesgo de progresión de la enfermedad es de solo un tercio, si se le compara con una edad de 55 años.¹⁸ Lo anteriormente dicho enciende entonces la polémica sobre si las personas ancianas infectadas con VIH deben ser tratadas (o no) con un conteo CD4+ superior.

Otros estudios han demostrado asociación entre edades más avanzadas con conteos disminuidos de las células CD4+ para tiempos similares de seroconversión, lo cual pudiera explicar la relación entre la edad y la progresión de la enfermedad.⁶⁵

El efecto de la edad parece disminuir con el tratamiento antirretroviral. El conteo de las células CD4+ y los niveles de ARN viral resultan los indicadores pronósticos de mayor utilidad en esta etapa, y es probable entonces que la TAR atenúe el efecto de la edad de la seroconversión sobre la progresión de la enfermedad por VIH.¹⁸

En las personas con VIH/sida de edades avanzadas también existen complicaciones metabólicas y funcionales que los llevan a la precariedad y la debilidad. La disminución de las reservas fisiológicas incrementa notablemente el riesgo de morbilidad y mortalidad.⁶⁶ En una cohorte construida con individuos seropositivos procedentes de diferentes países y continentes, se encontró que los pacientes con edades entre 60 – 64 años mostraban un riesgo 10 veces mayor de morir que otros más jóvenes. Igualmente, en esta cohorte el tiempo desde la seroconversión fue también un buen predictor de la progresión de la enfermedad y la muerte. Se cree que tales resultados sean resultado de una respuesta inmunitaria deteriorada por el desgaste del sistema inmunológico y la asociación con otros procesos morbosos concomitantes.⁶⁷⁻⁶⁸

El sexo del individuo con VIH es otro factor a tener en cuenta en la progresión de la enfermedad, y el riesgo de mortalidad. 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 CTL < 50 células.mm⁻³ se ha asociado a una mayor carga viral en mujeres (respecto de los hombres) para conteos CD4 iguales. Consecuentemente, conteos elevados de células T CD4+ (> 350 células.mm⁻³) se han asociado a una menor carga viral en las mujeres. No obstante, las variaciones en la carga viral como marcador de progresión de la enfermedad no han mostrado diferencias de-sexo-a-sexo. De hecho, las guías para el uso de los fármacos ARV que se utilizan en adultos y adolescentes infectados por el VIH-1 no tienen en cuenta el sexo del individuo.¹⁸

Otros estudios no han demostrado diferencias claras respecto del color de la piel (y por extensión, el origen étnico) de los pacientes. La menor supervivencia de las mujeres y los sujetos afrodescendientes que se ha observado en los Estados Unidos parece relacionarse más con una mayor dificultad en el acceso de estos estratos demográficos a los cuidados médicos, la utilización de la TAR, y la profilaxis de infecciones oportunistas que a factores enteramente biológicos.⁶⁹⁻⁷⁰

I.2. Valoración del estado nutricional de las personas con VIH/sida

El estado nutricional representa un elemento crítico de la calidad de vida y la supervivencia del individuo infectado por el VIH. La evaluación de las alteraciones del estado nutricional implicar conocer los indicadores que proporcionan información confiable sobre este dominio del estado de salud, así como los que reflejan el estado de nutrientes relacionados con riesgo de enfermarse.⁷¹

Para que sea efectivo, un marcador del estado nutricional debería reunir determinadas características operacionales, entre ellas, ser sensible, esto es: responder primero ante la presencia de desnutrición, y la repleción corporal inducida mediante técnicas de apoyo nutricional, después; y ser específico, esto es: no afectarse por factores no nutricionales en sujetos por demás no desnutridos.⁷¹

Una evaluación nutricional integral debe incluir un interrogatorio y un examen físico, la obtención de indicadores antropométricos y de la composición corporal, la determinación de la albúmina sérica (entre otras proteínas séricas), los lípidos séricos, y el CTL; el completamiento de encuestas dietéticas, y la realización de pruebas funcionales y dinámicas, como las de hipersensibilidad cutánea tardía, independencia funcional y actividad física.⁷²⁻⁷³ Otros indicadores podrían incorporarse a este perfil si ayudan a mejorar la evaluación del riesgo del sujeto. Una valoración nutricional completa e integral permite que el plan de apoyo nutricional, la educación y el asesoramiento nutricional sean más eficaces.⁷⁴⁻⁷⁵

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 DEN afecta diferenciadamente los distintos compartimientos corporales del sujeto, se hace necesario conocer el estado actual de preservación de aquellos de mayor interés, como el graso, muscular y el visceral; así como establecer el grado de afectación de los mismos.

El diagnóstico del estado nutricional debe establecerse ante la afectación de uno (o más) de los compartimientos corporales: Se ha de recordar que la afectación aislada de un indicador nutricional no implica forzosamente un diagnóstico de desnutrición.

I.2.1. Herramientas para la evaluación nutricional de las personas con VIH/sida

En la actualidad se reconoce que los indicadores empleados tradicionalmente en el reconocimiento nutricional de otros sujetos son poco exactos para diagnosticar la presencia de desnutrición en las personas con VIH/sida. Alternativamente, se han propuesto herramientas de evaluación nutricional que combinan dos (o más) indicadores de diverso tipo; o el uso de información clínica independientemente de la información que devuelvan los exámenes de laboratorio.

El algoritmo de Chang fue propuesto en los 1980s para combinar en un único diagnóstico elementos de interés nutricional de diverso tipo.⁷⁶⁻⁷⁷ El algoritmo de Chang utiliza un sistema de puntaje para 5 variables de interés nutricional, entre ellas, 3 antropométricas (como el cambio en el peso ideal y el estado corriente del pliegue cutáneo tricípital y la circunferencia muscular del brazo); una bioquímica (como la albúmina sérica), y otra inmunológica (como el conteo global de linfocitos).⁷⁶⁻⁷⁷

El algoritmo de Chang 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 a fenotipos preestablecidos como el marasmo y el *kwashiorkor*; y el grado de la misma.⁷⁶⁻⁷⁷

La autora reportó el estado nutricional encontrado en sujetos infectados por el VIH sin TAR mediante el uso del algoritmo de Chang.⁷⁸ Entre los sujetos asintomáticos se encontró una baja frecuencia de desnutrición de grado leve. Por el contrario, entre los pacientes con Sida fue mayor la proporción de desnutridos a formas graves.⁷⁸ La investigación reveló, además, que conforme avanzaba el estadio de la enfermedad, aumentaba también la proporción de pacientes con fenotipos mixtos de desnutrición.⁷⁸

La Evaluación Subjetiva Global (ESG) fue desarrollada en los 1990s como una herramienta para medir el riesgo nutricional de pacientes que aguardaban por cirugía importante de las vías digestivas.⁷⁹ La ESG se organiza alrededor de los cambios ocurridos recientemente en el peso corporal del sujeto, la cuantía y calidad de los ingresos dietéticos, y la actividad física volitiva.⁷⁹ El interrogatorio se complementa con un examen físico orientado al estado de preservación de la masa muscular esquelética, el panículo adiposo subcutáneo y la presencia de trastornos de la distribución hídrica.⁷⁹

Después de su inyección primera, la ESG ha sido adaptada para su uso en diferentes situaciones clínicas, como la atención oncológica,¹⁰ la hemodiálisis,⁸⁰ y la infección por el VIH.⁷¹ La ESG ha sido empleada para revelar la desnutrición presente en el sujeto infectado por el VIH.⁸¹ Sin embargo, puede que la ESG no sea efectiva para detectar los cambios en la composición corporal que el virus y la TAR provocan, como la pérdida de proteína visceral, la lipodistrofia, y la acumulación de grasa abdominal.⁸²

La Valoración Global Subjetiva adaptada al VIH (VGS) se ha organizado como un cuestionario multi-paramétrico de fácil aplicación, reproducible en sus resultados, con poca variación de-observador-a-observador, y una buena correlación con otras herramientas regladas y sistemáticas de evaluación nutricional.⁸³

Freijo y Mengoni (2010), como parte de un ejercicio de evaluación nutricional realizado a 22 pacientes diagnosticados de VIH/sida que estaban internados en un hospital de la ciudad de Buenos Aires (Argentina), emplearon la VGS en paralelo con otros indicadores nutricionales.⁸⁴ A pesar del pequeño tamaño de la muestra, resultó interesante que, de acuerdo con el IMC, la frecuencia de sujetos con un peso preservado para la talla fue del 64%, mientras que, por su parte, la VGS clasificaba a más de la mitad de la muestra en situación de riesgo nutricional (el 85% de la serie de estudio). Luego, pudieran existir individuos infectados con VIH que se presentan con cambios mínimos (si acaso) en el peso corporal pero que ya se encuentran en riesgo de desnutrirse por la repercusión de la infección sobre el estado nutricional y los cambios ocurridos en la forma de alimentarse y la capacidad de afrontar las actividades cotidianas.⁸⁴ Aunque el estudio no se extendió a la comparación de las capacidades diagnósticas de los 2 métodos empleados, solo se puede anticipar que la frecuencia de desnutrición encontrada con la VGS haya sido muy superior a la revelada mediante el IMC, tal y como ha sucedido en otros estudios.⁸⁵

1.3. Cambios en el estado nutricional y alteraciones metabólicas desencadenados por el VIH

En calidad de agente causal del sida, el VIH es un determinante del estado nutricional de la persona infectada, y desencadena en ella tanto cambios perceptibles en la composición corporal como estados deficitarios de nutrientes que pueden acelerar la aparición de la inmunodeficiencia, y con ello, las infecciones oportunistas. 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 de los macronutrientes.⁸⁶

En un estudio venezolano completado en el año 2001 se evaluaron 24 personas VIH-positivas en diferentes estadios de la enfermedad, y sin TAR instalada (Terán-Rincón *et al.*; 2001). En la medida en que se deterioraba el estado nutricional del sujeto y disminuía el conteo de las células T CD4+, se reducían también los indicadores empleados en la evaluación nutricional.⁸⁷ La circunferencia muscular del brazo (CMB) fue el indicador más sensible para detectar la disminución de las reservas proteicas.⁸⁷ En cuanto a la posibilidad de identificar a individuos según el conteo CD4, la pérdida de peso y el IMC fueron los que revelaron las mayores diferencias. A los fines del seguimiento de la evolución de la enfermedad, las variables antropométricas pueden revelar tanto el estado nutricional corriente como la efectividad de la respuesta inmune.⁸⁷

Otras investigaciones que han buscado la asociación entre el estado nutricional y el conteo de las células T CD4+ han reportado resultados diferentes de los encontrados por Terán-Rincón *et al.* (2001). Los valores promedio del peso corporal, la IMC, la grasa corporal total y la relación cintura/cadera fue independiente de la infección por VIH en mujeres examinadas en Rwanda.⁸⁸ Sin embargo, la masa libre de grasa fue mayor en las participantes VIH-negativas.⁸⁸ Los investigadores fallaron en encontrar asociación entre el conteo CD4 y los indicadores de composición corporal, y concluyeron que la infección por VIH no se refleja en el estado nutricional, pero ello pudiera estar influenciado por la calidad de vida de las mujeres de ese país africano. De ahí emergió la recomendación de mejorar el estado nutricional de toda la población, y no solo de la población infectada por el VIH.

La autora ha estudiado el comportamiento de diferentes indicadores del estado nutricional en la era pre-TAR en individuos VIH-positivos que atraviesan diferentes estadios clínicos de la enfermedad.⁸⁹ Se encontraron valores promedio disminuidos del pliegue tricípital (PCT), el área grasa del brazo (AGB), la circunferencia muscular del brazo (CMB), el área muscular del brazo (AMB) y el IMC en las fases más avanzadas de la enfermedad.⁸⁹ Las mujeres mostraron los menores valores del PCT y el AGB.⁸⁹ El comportamiento de los indicadores de la masa magra corporal, como la CMB y el AMB, fue independiente del sexo del sujeto.⁸⁹

En un estudio similar al anterior, pero que incluyó los indicadores bioquímicos del estado nutricional de 45 personas con VIH/sida sin TAR, se encontró un aumento significativo de los triglicéridos séricos en las etapas avanzadas de la enfermedad, pero sin conformar un diagnóstico de hipertrigliceridemia.⁹⁰ El estudio no reveló otras variaciones significativas de las restantes fracciones lipídicas.⁹⁰ No obstante, los valores séricos promedio de creatinina y albúmina disminuyeron significativamente en todos los estratos clínicos de la infección por VIH. La disminución de la albúmina sérica fue independiente del sexo, pero los valores promedio siempre fueron superiores a 35 g.L⁻¹.⁹⁰ La reducción de la creatinina sérica ocurrió específicamente en los hombres.⁹⁰

Durante las fases iniciales de la infección por VIH, cuando las infecciones oportunistas no se han manifestado todavía, y el peso corporal se encuentra preservado, las concentraciones séricas de albúmina no se encuentran afectadas por la presencia y actividad del virus.⁹¹⁻⁹² La constancia de la albúmina sérica, sin embargo, pudiera oscurecer alteraciones de las concentraciones sanguíneas de prealbúmina, hierro, zinc, cobre, y retinol.⁹³⁻⁹⁴

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

La exposición a la TAR puede provocar cambios en los indicadores del estado nutricional de la persona con VIH/sida, y éstos se han reportado desde el mismo de la introducción de los ARV en la terapéutica del VIH/sida. En un estudio realizado en el año 2001 en España del estado nutricional de 119 personas VIH/sida con TAR, se encontraron valores promedio elevados del PCT, independientemente del estadio de la enfermedad.⁹⁵ Contrariamente, estos investigadores reportaron afectaciones de la masa muscular. El 91.8% de las personas con VIH/sida presentaron valores promedio de la CB y la CMB menores del percentil 50 de la población de pertenencia, lo que apuntaba hacia una reducción grave del compartimiento proteico muscular.⁹⁵ Estos resultados fueron contestados por otro estudio más reciente que siguió a los pacientes hasta un año después de iniciada la TAR, y que demostró que la CB aumentaba linealmente con tiempos cada vez más prolongados de TAR.⁹⁶

Igualmente, De Luis *et al.* (2001) reportaron que el peso corporal (y por extensión, el IMC) se encontraba preservado en estos 119 enfermos tratadas con ARV.⁹⁵ El análisis de asociación simple detectó una correlación positiva y significativa entre el IMC y el conteo CD4. El estudio bioquímico solo encontró disminución de la transferrina sérica en los pacientes en estadio Sida.⁹⁵ Es muy probable que el *status* proteico visceral sea secundario al beneficio de los ARV en la mejoría de la supervivencia del paciente.

Un reporte del año 2011 sobre 40 personas con VIH atendidos con ARV en el sistema de atención ambulatoria del Perú encontró que el 85% de ellos tenían valores preservados del PCT.⁹⁷ Solo en el 2.5% de los pacientes el PCT estaba afectado gravemente.⁹⁷ El estudio citado encontró que la tercera parte de los individuos examinados exhibía algún grado de afectación de la CMB, mucho menor que lo informado previamente.⁹⁷ No obstante, al igual que lo visto con el PCT, la afectación grave de la CMB solo estuvo presente en el 2.5% de la muestra.⁹⁷ Por otro lado, solo el 10% de estos pacientes se presentó con afectaciones leves del peso corporal.⁹⁷ El proteinograma estaba preservado en todos los pacientes examinados.⁹⁷ El estudio reportó, además, que el 75% de la muestra tenía un CTL > 1500 células.mm⁻³. La linfopenia grave se presentó en menos del 10% de los examinados.⁹⁷

En el año 2011 la autora reportó los resultados encontrados en un estudio transversal que comparó los indicadores bioquímicos del estado nutricional de 142 personas con VIH, después de segregados según la TAR.⁹⁸ La TAR no produjo cambios en el proteinograma. Sin embargo, las cifras séricas promedio del colesterol y los triglicéridos aumentaron significativamente en las personas con VIH/sida sujetas a TAR.⁹⁸ Entre los tratados con ARV, la hipertrigliceridemia fue del 32.1%.⁹⁸ Este estudio confirmó que la TAR en el paciente infectado con VIH puede representar un riesgo importante de dislipidemia, tal y como se informa en otros estudios aún más recientes.⁹⁹⁻¹⁰⁰

Tabla 2. Alteraciones metabólicas desencadenadas por el VIH.

Área metabólica	Alteraciones reportadas
Metabolismo de las 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.⁵⁴ • 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.^{54,101}
Metabolismo de los carbohidratos	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la sensibilidad de los receptores de las células β del páncreas, liberación reducida de insulina en respuesta a la glucosa; y un aumento de la gluconeogénesis por liberación de sustratos gluconeogénicos como la alanina y el ácido láctico, y una mayor inducción de las enzimas gluconeogénicas hepáticas.⁸⁶ • Incremento de los niveles sanguíneos del glicerol, que después se incorpora a la glicolisis y la gluconeogénesis.¹⁰² • Sensibilidad tisular mixta a la insulina. Intolerancia a la glucosa por resistencia tisular a la insulina.⁸⁶ • Hipersensibilidad a la insulina.¹⁰³
Metabolismo de los lípidos	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del colesterol total, y las fracciones LDL y HDL, en cualquiera de los estadios de la infección.¹⁰² • Cuadros de hipertrigliceridemia en las etapas avanzadas de la infección por VIH.¹⁰¹ • Hipertrigliceridemia secundaria a la reducción de la actividad de la lipasa lipoproteica.¹⁰² • Aumento de la lipólisis a nivel del tejido adiposo.⁵⁴ • Hipertrigliceridemia asociada además a acciones inmunosupresoras con efectos inhibitorios sobre los monocitos y macrófagos.⁸⁴

La evaluación nutricional del paciente infectado por el VIH que recibe TAR debe no solo prevenir el posible fracaso del TAR o ayudar al éxito del mismo, sino también detectar la ganancia desproporcionada de peso, la lipodistrofia, y la acumulación de grasa intraabdominal que se ha trazado hasta el uso de los ARV. Es probable que, en el momento actual, la epidemiología de la enfermedad por VIH/sida esté permeada por la doble carga de morbilidad nutricional. De un lado, se reporta la asociación entre un IMC $< 18.5 \text{ Kg.m}^{-2}$ y el riesgo de morir.¹⁰⁴ Del otro, el predominio del exceso de peso en los individuos tratados.¹⁰⁵ Robles *et al.* (2011) reportaron que la frecuencia del exceso de peso superaba a la de la pérdida de peso en 1,689 pacientes tratados con ARV.¹⁰⁶

El aumento de peso suele asociarse a una mejoría del estado de salud, pero también puede reflejar la tendencia de la población general hacia el incremento del riesgo de aparición de los padecimientos secundarios a la ganancia de peso, como la Diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y las dislipidemias. Es por ello que se hace imperativo incluir hoy en los ejercicios de evaluación nutricional de las personas con VIH tratadas con ARV todos aquellos indicadores que permitan detectar tal riesgo aterogénico. Entre estos indicadores de adiposidad se han mencionado las circunferencias de la cintura y la cadera, y el cálculo de la relación correspondiente (ICC).¹⁰⁷⁻¹¹⁰ Tanto la circunferencia abdominal como el ICC pueden ser utilizados para estimar la grasa localizada en la región central del cuerpo, locación topográfica que se ha relacionado con resistencia aumentada a la acción de la insulina y Síndrome metabólico.¹⁰⁷⁻¹¹⁰

Brown *et al.* (2006) han destacado la importancia de los cambios que ocurren en la adiposidad central de los hombres infectados por el VIH que reciben TAR.¹¹¹ Después de 4 años de observación, los valores promedio de las circunferencias de la cintura y cadera aumentaron en los hombres infectados independientemente del status de la TAR (sin TAR, monoterapia y triterapia).¹¹¹ Pero el cambio en la circunferencia de la cadera fue más lento en los tratados con TAR. Esto se trasladó a un aumento más rápido del ICC asociado a la TAR.¹¹¹ Un año después, estos mismos investigadores 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 tras cinco años de seguimiento.¹¹² Ello pudiera evidenciar que el aumento de la circunferencia de la cintura pudiera depender de la acción del VIH antes que de la TAR administrada.

La TAR también puede desencadenar lipodistrofia: un síndrome que compone trastornos metabólicos y morfológicos, y que parece provocada fundamentalmente por la acción de los inhibidores de la proteasa (IPS) y los inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR).¹¹³⁻¹¹⁴

Como ocurre también en los síndromes genéticos de lipodistrofia, los cambios en la redistribución de la grasa corporal pueden anteceder al desarrollo de complicaciones metabólicas. En las personas con VIH/sida en los que concurre el síndrome de lipodistrofia se ha observado aumento de los triglicéridos séricos y del colesterol total (sobre todo, el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad); resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, cifras séricas elevadas de péptido C, y el desarrollo de Diabetes mellitus tipo 2.¹¹⁵

Tabla 3. Bases moleculares del síndrome de lipodistrofia en la infección por VIH/sida.

Alteración metabólica	Comentarios
Dislipidemias	<p>Dislipidemias secundarias a la acción de los inhibidores de la proteasa (IP) del virus VIH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los IPs tienen como blanco la región catalítica de la proteasa del VIH-1: homóloga en un 60 – 63% con las regiones de dos proteínas humanas que regulan el metabolismo lipídico (una de ellas la LRP Proteína Relacionada con el Receptor de LDL).¹¹⁶⁻¹¹⁸ El receptor a la LRP se expresa a nivel hepático, y se encarga del aclaramiento de los quilomicrones en el estado postprandial.¹¹⁶⁻¹¹⁸ El receptor a la LRP se co-exprende junto con la lipasa lipoproteica (LPL) en el endotelio capilar.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Los IP se unen al receptor de la LRP, y bloquean la ruptura de los triglicéridos y la deposición de los ácidos grasos en el tejido adiposo.¹¹⁹ • El uso de los IPs se asocia con un exceso de Apo CIII en las lipoproteínas. Ello se trasladaría a la disminución del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. La Apo CIII es un inhibidor de la actividad LPL. La Apo CIII también afecta la interacción de la Apo B100 y la Apo E con el receptor de LDL y la LRP. El resultado neto es un incremento de las lipoproteínas remanentes que retornan al hígado.¹²⁰ • La acumulación en hepatocitos y adipocitos de la porción activa de la proteína de unión del elemento regulatorio del esteroide (SREBP). Se han descrito homologías de secuencias entre la proteasa del VIH-1 y la proteasa humana (S1P), y ello activa las vías de la SREBP-1c y SREBP-2. Un polimorfismo de los genes S1P/SREBP-1c confiere riesgos diferentes de desarrollar hipercolesterolemia con los IPs. Ello sugiere una posible predisposición genética a la hiperlipoproteinemia en los pacientes tratados con IPs.
Resistencia a la acción de la insulina	<ul style="list-style-type: none"> • Internalización defectuosa de la glucosa. Los IPs reducen la expresión del gen que codifica el transportador GluT4, inhiben la actividad intrínseca y la translocación del GluT4, inhiben la proteína SREBP-1, y provocan un aumento del αTNF.¹¹⁹ • Fosforilación inicial defectuosa de la glucosa. Los IPs provocan una hipertrofia abdominal que afecta la inhibición de la lipólisis mediada por la insulina y provoca un aumento de los ácidos grasos no esterificados (AGNE). Los AGNE, a su vez, inhiben la glicólisis por probable efecto directo sobre la actividad de la hexoquinasa y la síntesis del glucógeno;¹¹⁹ y estimulan la gluconeogénesis hepática. • Secreción alterada de las citoquinas: Los IPs y los análogos de la timidina reducen la secreción de adiponectina por el tejido adiposo. La proporción alterada de adiponectina/leptina es responsable de la resistencia a la insulina en el hígado y el músculo esquelético.¹²¹ El incremento de la TNFα y la IL-6 provoca una resistencia aumentada a la insulina en el adipocito. Ello, a su vez, aumenta la lipólisis en el tejido adiposo y la liberación a la sangre de AGNE, e induce resistencia a la insulina en el hígado y el músculo esquelético.¹²¹⁻¹²²

Tabla 3. Bases moleculares del síndrome de lipodistrofia (Continuación).

Cambio morfológico	Comentarios
Lipoatrofia	<ul style="list-style-type: none"> • Acción de los inhibidores de los nucleósidos de la Transcriptasa Reversa. Los INTR provocan toxicidad mitocondrial al inhibir la ADN polimerasa mitocondrial (polimerasa γ).¹²³⁻¹²⁴ Ello, a su vez, provoca afectación de la replicación del ADN mitocondrial (ADNm). La estavudina altera también la síntesis de las enzimas que participan en la respiración celular. La disfunción mitocondrial grave puede provocar la apoptosis y la pérdida de células grasas. El AZT inhibe la fosforilación de la timidina, y con ello, disminución de las cantidades intracelulares de TTP. El desbalance del TTP puede reducir el ADNm en los tejidos afectados por la toxicidad del AZT.¹²³ • Acción de los inhibidores de las proteasas. Los IPs provocan disminución de la generación del ácido-9-cis-retinoico.¹²⁴ La proteasa del VIH exhibe un 58% de homología con la región carboxilo-terminal de la proteína ligadora del ácido retinoico (CRABP-1). Es posible que los IPs inhiban la unión del ácido retinoico al CRABP-1, disminuyendo así la generación de ácido-9-cis-retinoico. Lo anterior induce una menor actividad del receptor RXR de ácido retinoico, y con ello, el incremento de la apoptosis de los adipocitos periféricos y la disminución de la de los mismos. 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 la expresión <i>in vitro</i> de las adipocitoquinas; a la vez que incrementan la expresión de citoquinas proinflamatorias como TNF-α y la IL-6: reconocidas como promotoras de la apoptosis del tejido adiposo.¹²¹
Lipohipertrofia	<ul style="list-style-type: none"> • Los adipocitos viscerales tienen un mayor número de receptores para los glucocorticoides, por lo que son más sensibles a los efectos de estas hormonas. • Los adipocitos viscerales, además, muestran una mayor actividad de la enzima 11-β-OH-esteroide deshidrogenasa tipo 1, que convierte la cortisona inactiva en cortisol activo. En consecuencia, los adipocitos viscerales son capaces de producir localmente cortisol, el que, a su vez, actúa en el adipocito para aumentar la acumulación de lípidos.¹²⁵ • Papel del ácido 9-cis-retinoico (un derivado de la vitamina A) en el mantenimiento, la proliferación y la maduración de las células adiposas. Los efectos del ácido 9-cis-retinoico son menores en el tejido adiposo incluido en el espesor de los órganos abdominales y la parte superior de la espalda. La deficiencia del ácido 9-cis-retinoico puede ocasionar lipoacumulación en las áreas corporales donde el efecto es menor. Los IPs pueden disminuir la síntesis del ácido 9-cis-retinoico.¹²⁶

El síndrome de lipodistrofia asociado al VIH comprende alteraciones tanto metabólicas como morfológicas. Entre las primeras se cuentan aumento de la resistencia periférica a la insulina, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aumento de las LDL, y disminución de las HDL. Entre las segundas, se observa lipoatrofia (con emaciación del panículo adiposo subcutáneo de las extremidades, cara y glúteos); y lipohipertrofia (lipoacumulación) a tipo de acumulación del tejido adiposo intra-abdominal, dorsocervical y de las mamas.

Tanto los pacientes desnutridos, como aquellos con lipoatrofia generalizada a consecuencia del TAR, suelen presentar adelgazadas, por lo cual se impone el diagnóstico diferencial de ambas entidades. La desnutrición y la lipoatrofia se diferencian no solo en el tratamiento a indicar, sino también en el pronóstico del paciente, sobre todo cuando la desnutrición grave es un factor de riesgo independiente de mortalidad.⁷¹ Además, en un paciente con deterioro del estado nutricional concurren comúnmente fallo inmunitario y una elevada carga viral, infección secundaria, y anorexia y/o diarrea clínicamente significativas; situaciones que dificultan la recuperación y rehabilitación nutricional del paciente, y aumentan aún más el riesgo de mortalidad.¹²⁷

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre la desnutrición y la lipoatrofia.

Aspectos	Desnutrición	Lipoatrofia
Diagnóstico	IMC disminuido 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 de masa magra Depleción de grasa corporal	Depleción de grasa corporal total
Factores predisponentes	Gravedad de la enfermedad. Alteraciones de la composición corporal anteriores a la pérdida de peso	Mayor edad Uso actual de antirretrovirales Duración total de la TAR Niveles previamente disminuidos de CD4.
Pronóstico	Predictor independiente de supervivencia en pacientes adultos VIH+	No influye sobre la progresión de la enfermedad

Fuente: Referencia [127].

Azzoni *et al.* (2013) trataron de determinar si la adiposidad, y las moléculas asociadas con el metabolismo de los lípidos, pueden afectar la respuesta a la TAR y el grado de reconstitución inmune posterior a la misma.¹²⁸ Para ello, los investigadores estudiaron una cohorte de 69 sujetos sudafricanos infectados por el VIH, sin tratamiento previo, en los que se inició TAR. La ventana de observación se prolongó hasta 6 meses después de la supresión de la carga viral. El estudio evidenció que el conteo basal de células T y los indicadores relacionados con la adiposidad (LDL/HDL y el ICC) contribuyeron significativamente a la variabilidad observada en la reconstitución de las células CD4 después de seis meses de TAR continua.¹²⁸ El trabajo encontró una asociación negativa entre Δ CD4: el cambio en el conteo CD4+; y el ICC, lo que indicaría que los sujetos con una adiposidad central disminuida son propensos a una mejor recuperación

inmunológica. Este resultado podría explicarse porque los ARV pueden ser metabolizados de manera diferente, o ser menos biodisponibles, en sujetos con una mayor adiposidad central (aquellos con ICC aumentado). 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 el cociente LDL/HDL también se asoció con la Δ CD4, cuando se comparó con las determinaciones aisladas de los lípidos séricos.

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 (léase también lipoacumulación). La lipoacumulación puede presentarse de forma aislada, o conjuntamente con signos de lipoatrofia. Este cuadro se conoce como “lipodistrofia de tipo mixta”.¹²⁹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haddad A, Reyes-Terán G. Pathogenesis of HIV-1 infection. HIV Medicine 2003;9-10. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/cpicm/cmw/hivmedicine2003_spanishversion.pdf. Fecha de última visita: 19 de Noviembre del 2012.
2. Taylor JM, Fahey JL, Detels R, Giorgi JV. CD4 percentage, CD4 number, and CD4:CD8 ratio in HIV infection: Which to choose and how to use. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr 1989;2(2):114-24.
3. Steel A. Lymphocyte activation in HIV-1 infection: Time for quality control. J HIV Ther 2010;15(1):0-0. Disponible en: <http://www.biomedsearch.com/article/Lymphocyte-activation-in-HIV-1/228121672.html>. Fecha de última visita: 18 de Octubre del 2012.
4. Sanguineti A, Fajardo O. Marcadores de progresión en la enfermedad por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. Dermatol Perú 1998;8(Supl 1):S55-S63.
5. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL; for the Division of HIV/AIDS of the National Center for Infectious Diseases. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. Morbidity Mortality Weekly Review 1993;41(RR-17). Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>. Fecha de última visita: 19 de Noviembre del 2012.
6. 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.
7. 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.
8. 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;24:2041-50.
9. OMS Organización Mundial de la Salud. Orientaciones clínicas aplicables a lo largo de todo el proceso asistencial: Tratamiento antirretroviral. En: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH. Geneva: 2013. Disponible en:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129493/1/9789243505725_spa.pdf?ua=1&ua=1.

Fecha de última visita: 12 de Septiembre del 2015.

10. Martínez VB, Ortiz AB. Ensayos de detección de respuesta inmunológica. En: Tratado de Sida. Madrid: 2012. Disponible en: <http://www.educasida.es>. Fecha de última visita: 21 de Diciembre del 2012.
11. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. National Institutes of Health. Bethesda [Maryland]: 2015. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Fecha de última visita: 13 de Septiembre del 2015.
12. Geskus RB, Prins M, Hubert JB, Miedema F, Berkhout B, Rouzioux CH; *et al.* The HIV RNA setpoint theory revisited. *Viruses* 2012;4:2080-96.
13. 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
14. 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 de la Universidad Complutense. Madrid: 2009. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/3109/>. Fecha de última visita: 21 de Diciembre del 2012.
15. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in VIH-Infected Adults and Adolescents. National Institutes of Health. Bethesda [Maryland]: 1999. Disponible en: <http://www.ctv.es/users/fpardo/dhhs1298.htm>. Fecha de última visita: 21 de Diciembre del 2012.
16. 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* 2009;4(8):6828. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0006828>. Fecha de última visita: 21 de Diciembre del 2012.
17. 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. *Int J Obes* 2008;32:959-66.
18. Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection: A review. *AIDS Research Therapy* 2007. Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>. Fecha de última visita: 9 de Septiembre del 2012.
19. Denué BA, Ikunaiye PNY, Denué CBA. Body mass index changes during highly active antiretroviral therapy in Nigeria. *Eastern Mediterranean Health J* 2013;19(Suppl 3):S89-S97.
20. 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.
21. 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.
22. 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. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirology* 1999;7(9):4456-62.

23. Koethe JR, Heimbürger DC. Nutritional aspects of HIV-associated wasting in sub-Saharan Africa. *Am J Clin Nutr* 2010;91(4):0-0. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844686/>. Fecha de última visita: 12 de Diciembre del 2012.
24. 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.
25. 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.
26. 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* 2008;8:52-60. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/52>. Fecha de última visita: 12 de Diciembre del 2012.
27. 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.
28. 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):1009-16.
29. Cade G. Nutrición, inmunidad, infección por el VIH. En: VIH y Nutrición. Compendio de conocimientos sobre la infección por el VIH y temas relacionados con Nutrición. Madrid: 2006. Pp. 1-47. Disponible en: http://www.wishh.org/nutrition/papers-publications/wishh_hiv-aids_nutrition_compendium-en-espanol.pdf. Fecha de última visita: 12 de Noviembre del 2012.
30. 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* 2010;53(4):507-13. Disponible en: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=jl-71-03>. Fecha de última visita: 30 de Octubre del 2012.
31. Madec Y, Szumilin E, Geneviev C, Ferradini I, Blkan 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.
32. 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* 2014;1(2):0-0. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4281814/>. Fecha de última visita: 3 de Septiembre del 2015.
33. 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. *HIV Medicine* 2015;16(9):572-7.
34. Maia LH, De Mattos AB. Progression to overweight, obesity and associated factors after antiretroviral therapy initiation among Brazilian persons with HIV/AIDS. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2010;25(4):635-40.

35. Tate T, Willig AL, Willig JH, Raper JL, Moneyham L, Kempf MC; *et al.* HIV infection and obesity: where did all the wasting go? *Antiviral Therapy* 2012;17(7):1281.
36. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN. Magnitude of body cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989;50:444-7. Disponible en: http://www.clinicalnutritionjournal.com/medline/record/ivp_00029165_50_444. Fecha de última visita: 9 de Septiembre del 2012.
37. Strawford A, Hellerstein M. The etiology of wasting in the human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome. *Semin Oncol* 1998;25(2 Suppl 6):S76-S81.
38. Romo J, Salido F. Manejo del paciente con HIV. En: *SIDA. Segunda Edición. Editorial El Manual Moderno. Ciudad México: 1997. 121 páginas.* Disponible en: http://books.google.com/cu/books/about/Sida.html?id=W8pHAAAACAAJ&redir_esc=y. Fecha de última visita: 9 de Septiembre del 2012.
39. Jelliffe EFP, Jelliffe DB. The arm circumference as a public health index of protein-calorie malnutrition of early childhood. *J Trop Pediatr* 1969;15:179-92.
40. Jelliffe DB. Arm circumference in children. *Lancet* 1970;1(7641):305-6.
41. 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; 26:912-5.
42. Cogill B. Anthropometric indicators measurement guide. En: *Food and nutrition technical assistance [Revised Edition]. London: 2003. pp 8-12.* Disponible en: http://www.fantaproject.org/downloads/pdfs/anthro_1.pdf. Fecha de última visita: 23 de Octubre del 2012.
43. Gustafson P, Gomes VF, Vieira CS, Samb B, Naucér A, Aaby P; *et al.* Clinical predictors for death in HIV-positive and HIV-negative tuberculosis patients in Guinea-Bissau. *Infection* 2012;16(5-7):69-80 [e337-e343]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324712/>. Fecha de última visita: 15 de Diciembre del 2012.
44. 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* 2006;7:323-30. Disponible en: <http://www.sassit.co.za/Journals/HIV/Malnutrition%20and%20HIV%20outcome.pdf>. Fecha de última visita: 25 de Junio del 2013.
45. 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* 2012;25(1):7-12.
46. 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):146-53.
47. 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. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(4):83-92.
48. Obirikorang C, Yeboah FA. Blood haemoglobin measurement as a predictive indicator for the progression of HIV/AIDS in resource-limited setting. *J Biomed Sci* 2009;16:102. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922646>. Fecha de última visita: 12 de Octubre del 2012.

49. Neeraj K, Chauhan, MV, Alpana S. Usefulness of hemoglobin and albumin as prognostic markers for highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection. *Indian J Medical Sciences* 2011;65(7):0-0. Disponible en: <http://www.indianjmedsci.org>. Fecha de última visita: 18 de Agosto del 2015.
50. Venkataramana K. A study of biological markers in HIV disease progression and management in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era. *Am J Biosci Bioeng* 2013;1(2):24-37.
51. 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. *J Health Population Nutrition* 2015;34:1. Disponible en: <http://www.jhpn.org/mostviewed/year?page=1&itemsPerPage=100&citation=true&summary=false>. Fecha de última visita: 10 de Agosto del 2015.
52. Turner E. Nutrition during pregnancy. En: *Modern Nutritional Sciences* [Editor: Seltzer MH]. New York: 1982. 218 páginas. Fecha de última visita: 14 de Noviembre del 2012.
53. 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.
54. Míguez MJ, Baum MK, Posner GS. Nutrición e inmunidad en VIH/SIDA. Asociación Colombiana de Infectología. Bogotá [Colombia]: 1996.
55. Linares EM, Bencomo JF, Pérez LE, Torres O, Barrera O. Influencia de la infección por VIH/SIDA sobre algunos indicadores bioquímicos del estado nutricional. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2002;16(2):119-26.
56. 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* 2012;13:85. Disponible en: <http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC3444380/>. Fecha de última visita: 21 de Octubre del 2012.
57. 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* 2012;23(9):e1-e4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033530>. Fecha de última visita: 14 de Diciembre del 2012.
58. Forrellat M, Gautier H, Fernández N. Metabolismo del hierro. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000;16(3):149-60.
59. Masaisa F, Gahutu JB, Mukiibi J, Delanghe J, Philippé J. Transferrin polymorphism and opportunistic infections in HIV-infected women in Rwanda. *Acta Haematol* 2012;128(2): 100-6.
60. 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. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(5):620-5.
61. 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.
62. 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):345-55.

63. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJD, Rizza CR; for the UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. Importance of age at infection with HIV-1 for survival and development of AIDS in UK haemophilia population. *Lancet* 1996;347(9015):1573-9.
64. Operskalski EA, Stram DO, Lee H, Zhou Y, Donegan E, Busch MP; *et al*; for the Transfusion Safety Study Group. Human-Immunodeficiency-Virus Type-1 infection- Relationship of risk group and age to rate of progression to Aids. *J Infectious Dis* 1995;172(3):648-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658055>. Fecha de última visita: 12 de Septiembre del 2012.
65. Touloumi G, Hatzakis A, Rosenberg PS, O'Brien TR, Goedert JJ; for the Multicenter Hemophilia Cohort Study. Effects of age at seroconversion and baseline HIV RNA level on the loss of CD4+ cells among persons with hemophilia. *AIDS* 1998;12(13):1691-7.
66. 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.
67. Lama J, Planelles V. Host factors influencing susceptibility to HIV infection and AIDS progression. *Retrovirology* 2007;4(1):52.
68. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, Roos MT, Coutinho RA, Lange JM; *et al*. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *Aids* 2003;17(13):1881-8.
69. Easterbrook PJ, Keruly JC, Creagh-Kirk T, Richman DD, Chaisson RE, Moore RD; *et al*. Racial and ethnic differences in outcome in zidovudine-treated patients with advanced HIV disease. *JAMA J Am Med Assoc* 1991;266(19):2713-8.
70. Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl J Medicine* 1987;317(21):1297-1302.
71. 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. Madrid: 2006. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/DcyRc_RecomendacionesNutricionVIHSep_2006.pdf. Fecha de última visita: 21 de Diciembre del 2012.
72. Detsky AS, Smalley PS, Chang J. Is this patient malnourished? *JAMA J Am Med Assoc* 1994;271:54-58.
73. Santana Porbén S. ¿Cómo saber que el paciente quirúrgico está desnutrido? *Nutrición Clínica [México]* 2004;7(4):240-50.
74. Allred CRG, Voss AC, Finn SC, McCamish MA. Malnutrition and clinical outcomes: The case for medical nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* 1996;96:361-9.
75. Ockenga J, Freudenreich M, Zakonsky R, Norman K, Pirlich M, Lochs H. Nutritional assessment and management in hospitalised patients: implication for DRG-based reimbursement and health care quality. *Clinical Nutrition* 2005;24(6):913-9.
76. Chang RW. Nutritional assessment using a microcomputer. 1. Program design. *Clin Nutr* 1984;3:67-73.
77. Chang RW, Richardson R. Nutritional assessment using a microcomputer. 2. Programme evaluation. *Clin Nutr* 1984; 3:75-82.
78. 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.

79. Detsky AS, Mc Laghlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1987;11:8-13. Reimpreso en: *Nutrición Hospitalaria [España]* 2008;23(4):395-407.
80. 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". *Nutrición Hospitalaria [España]* 2007;22(6):677-94.
81. Ravasco P, Anderson H, Mardones F. Métodos de valoración del estado nutricional. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2010;25(Supl 3):S57-S66.
82. Ruiz M, Kamerman LA. Nutritional screening tools for HIV-infected patients: Implications for elderly patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care [Chicago: USA]* 2010;9(6):362-7. Disponible en: <http://jia.sagepub.com/content/9/6/362.full.pdf>. Fecha de última visita: 18 de Octubre del 2012.
83. Mantilla J, Pérez N, Camejo D, Matos D. Reglamentación técnica sobre Nutrición y VIH/sida en Venezuela. En: Programa Nacional de SIDA/ITS. Caracas: 2009. Disponible en: <http://www.rvg.org.ve/admin/images/biblioteca/nutricion.pdf>. Fecha de última visita: 7 de Diciembre del 2012.
84. Freijo S, Mengoni A. Estado nutricional al ingreso de los pacientes internados con VIH. *Diaeta* 2010;28(130):37-44.
85. 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 [Special Issue]* 2011;11:586-92.
86. Velázquez G, Gómez RD. SIDA. Enfoque Integral. En: *Fundamentos de Medicina*. Segunda Edición. Editorial Interamericana. Medellín [Colombia]: 1996.
87. 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.
88. Mutimura E, Anastos K, Zheng L, 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 [Chicago: USA]* 2010;9(3):173-8.
89. 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):10-5.
90. Linares EM, Bencomo JF, Pérez LE, Torres O, Barrera O. Influencia de la infección por VIH/SIDA sobre algunos indicadores bioquímicos del estado nutricional. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2002;16(2):119-26.
91. Olawumi HO, Olatunji PO. The value of serum albumin in pretreatment assessment and monitoring of therapy in HIV/AIDS patients. *HIV Medicine* 2006;7(6):351-5.
92. Mehta SH, Astemborski J, Sterling TR, Thomas DL, Vlahov D. Serum albumin as a prognostic indicator for HIV disease progression. *AIDS Res Human Retroviruses* 2006;22(1):14-21.
93. Singhal N, Austin J. A clinical review of micronutrients in HIV infection. *JIAPAC J Int Assoc Phys AIDS Care* 2002;1(2):63-75.
94. Drain PK, Kupka R, Mugusi F, Fawzi WW. Micronutrients in HIV-positive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Clin Nutr* 2007;85:333-45.
95. 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.

96. 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.
97. Benavente GB. Estado nutricional y hábitos alimentarios de pacientes con VIH. *Rev Peruana Epidemiol* 2011;15(2):113-7.
98. 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* 2011;15(4):8-21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000400003&lng=es. Fecha de última visita: 11 de Noviembre del 2013.
99. 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.
100. 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.
101. Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1992;327:329-37.
102. Nuñez EA, Christeff N. Steroid hormone, cytokine, lipid and metabolic disturbances in HIV infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;8(4):803-24.
103. Hommes MJT, Romijn JA, Endert E. Insulin sensitivity and insulin clearance in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism* 1991;40:651-6.
104. 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):362-72.
105. 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.
106. Robles L, Beas A, Cano YM, Martínez MG. Estado nutricional de pacientes VIH positivos. *Revista Médica MD* 2011;3(2):92-8.
107. Seidel JC, Deurenberg P. Fat distribution of overweight persons in relation to morbidity and subjective health. *Int J Obesity* 1985;9:363-74.
108. Rosales R. Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos; una revisión. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2012;27:1803-9.
109. Takata H, Fujimoto S. Metabolic syndrome. *Nihon Rinsho* 2013;71(2):266-9.
110. Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *Neth J Med* 2013;71(4):174-87.
111. 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.
112. 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.

113. 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.
114. Guaraldi G, Stentarelli C, Zona S, Santoro A. HIV associated lipodystrophy: Impact of antiretroviral therapy. *Drugs* 2013;73(13):1431-50.
115. Loonam CR, Mullen A. Nutrition and the HIV associated lipodystrophy syndrome. *Nutr Res Rev* 2012;25(2):267-87.
116. Green ML. Evaluation and management of dyslipidemia in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2002;17(10):797-810.
117. Stein JH. Dyslipidemia in the era of HIV protease inhibitors. *Progress Cardio Dis* 2003; 45(4):293-304.
118. Reeds DN, Mittendorfer B, Patterson BW, Powderly WG, Yarasheski KE, Klein S. Alterations in lipid kinetics in men with HIV-dyslipidemia. *Am J Physiology- Endocrinology Metabolism* 2003;285(3):E490-E497.
119. Giuseppe B. Visceral fat as target of highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome. *Pharmaceutical Design* 2007;1(3):2208-13.
120. 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;168(1):107-13.
121. Rabe K, Lehrke M, Parhofer K, Broedl U. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008;14(11-12):741-51.
122. Acosta E. Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012;46(2):183-94.
123. 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):1252-5.
124. Hulgán T, Gerschenson M. HIV and mitochondria: More than just drug toxicity. *J Infect Dis* 2012;205(12):1769-71.
125. 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. *Medicina Clínica [Barcelona]* 2000;115:145-50.
126. Santos E, Fuertes A. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *Anales Medicina Interna [Madrid]* 2006;23(7):338-44.
127. Stambullian M. Desnutrición en pacientes infectados con VIH y su tratamiento por vía oral. *Actualización en Nutrición* 2010;11(1):10-6.
128. 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* 2011;14:37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163506/>. Fecha de última visita: 14 de Octubre del 2012.
129. 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.