

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 han apuntado hacia la feminización de la epidemia.¹⁻²

Sin embargo, en Cuba, al igual que en otros países, las relaciones sexuales entre hombres continúan figurando en el centro de la epidemia. Al cierre del año 2013 se reportaba una razón de cuatro hombres por cada mujer contagiada. Actualmente el 80.8% de todos los infectados son hombres.³ El predominio del sexo masculino en el presente estudio es un reflejo entonces del comportamiento de la epidemia cubana.

A pesar de que la infección por el VIH ya no es una enfermedad de los jóvenes,⁴⁻⁵ en el presente estudio predominó la edad joven (< 30 años) entre las personas con un diagnóstico confirmatorio. En el momento de la admisión en el estudio, la edad promedio no sobrepasó los 35 años para cualquier sexo. Lo anterior minimiza en la población estudiada los efectos naturales de la edad avanzada sobre la actividad metabólica del individuo, y el sistema inmunológico.⁶

El conteo de los linfocitos T CD4+ se utiliza para monitorizar la progresión de la enfermedad en la infección por VIH, así como para 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. Por ello, el conteo CD4+ representa el indicador más importante de la progresión de la enfermedad y el éxito del tratamiento antirretroviral.⁷

Los conteos CD4+ están influenciados por el origen étnico del individuo, el sexo, y otros factores ambientales. Es por ello que los reportes internacionales sobre el rango de normalidad de los conteos CD4+ en los individuos sero-negativos varían entre sí.⁸ No obstante ello, el conteo normal de células CD4+ en un adulto se encuentra entre 800 – 1,050 células.mm⁻³.⁷⁻⁸ Si se acepta un espectro de variación de 2 desviaciones estándares, entonces los conteos CD4+ estarían entre 500 – 1,400 células.mm⁻³.⁹

En la presente investigación, el recuento promedio de los linfocitos T CD4+ en los individuos superó la cota de las 400 células.mm⁻³, independientemente del sexo, el estado de la TAR (No instalada vs. Instalada) y los años de infección con VIH (≤ 5 vs. > 5 años). Pudiera considerarse, de forma general, que el daño del sistema inmune en la población de estudio es solo moderado, más aún si se tienen en cuenta los valores de referencia encontrados en otras áreas geográficas, donde los conteos CD4+ todavía aceptados dentro del rango de normalidad en personas supuestamente sanas suelen ser < 350 células.mm⁻³.¹⁰

Los recuentos de las células T CD4+ en un individuo con VIH/sida son la consecuencia también del TAR.¹¹ El hecho de que no se encontraran diferencias significativas en los conteos centrales de las células T CD4+ entre los sujetos tratados con ARV y los no tratados pone en evidencia un fortalecimiento del sistema inmune de los pacientes una vez instaurada la TAR. Por otra parte, como la mayoría de los sujetos (más exactamente: el 87.5% de la serie de estudio) recibía terapia de primera línea con fármacos de producción nacional, los resultados aquí comentados pudieran 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 con los hombres, independientemente de la región geográfica de pertenencia.^{10,12} Sin embargo, en un estudio realizado previamente para establecer valores de referencia de las subpoblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo, no se encontraron diferencias en los conteos promedio de las células T CD4+ según el género para las edades comprendidas entre los 36 – 50 años.¹³

En la presente investigación el conteo promedio de las células TCD4+ en el sexo femenino fue ligeramente superior al del masculino, a pesar de la baja representación de las mujeres en la serie de estudio examinada, aspecto que responde (como se afirmó anteriormente) a las características de la epidemia cubana discutida anteriormente. Otros estudios recientes reportaron diferencias significativas entre los conteos CD4+ según el sexo. Se han encontrado en las mujeres no solo valores relativamente altos de los linfocitos T CD4+, sino también una menor carga viral.

Las diferencias inter-sexos en los conteos CD4+ son explicadas a partir de los efectos inmunomoduladores de las principales hormonas sexuales femeninas. Los receptores para el estradiol y la progesterona son expresados por numerosos tipos de células inmunes.¹⁴ Las hormonas femeninas influyen tanto en la expresión del gen CCR5 por las células T CD4+, así como en la producción de varias citoquinas.¹⁴

Las diferencias inter-sexo tanto para la carga viral como para el conteo de las células T CD4+ se mantienen en las edades tempranas de la vida. En una investigación orientada a este fin, las niñas tenían los menores niveles de ARN-VIH, a la vez que porcentajes superiores de CD4.¹⁵ Las diferencias significativas presentes en los niños infectados por VIH antes del inicio de la pubertad sugieren diferencias genéticas intrínsecas entre los individuos de sexo opuesto, pero sin relación con los niveles séricos de las hormonas sexuales.¹⁵

La mayoría de los pacientes infectados por el VIH (entre el 80 – 90%) experimenta un lento descenso en el recuento de células T CD4+ transcurridos 5 – 10 años de haberse contagiado con el VIH. Estos pacientes serían denominados como los progresores a mediano plazo.¹⁶

Si bien en el presente estudio los individuos con más de 5 años de diagnóstico positivo a VIH tenían conteos de células T CD4+ significativamente menores que aquellos de reciente diagnóstico, aquel grupo representó solo la tercera parte de la población (esto es: el 37%); mientras que el conteo promedio de CD4+ superó las 400 células.mm⁻³. De esta manera, los efectos negativos del tiempo de infección con VIH sobre la inmunidad celular que han sido descritos por otros investigadores,⁶ pudieran no tener tanta influencia en las personas con VIH/sida estudiadas.

Las diferencias en la composición corporal entre hombres y mujeres a consecuencia del dimorfismo sexual son bien conocidas.¹⁷ En el presente estudio, los hombres fueron más altos y pesados que las mujeres. Por otra parte, los indicadores de la grasa corporal (como el PT y el AGB) fueron mayores en las mujeres; mientras que los hombres se destacaron por valores elevados de la masa muscular (como la CMB).

En el Sida los pacientes consumen la proteína muscular ante que las reservas de grasa,¹⁸ razón por la cual el compartimiento magro se ve (comparativamente) mucho más afectado. Los resultados del presente estudio también reflejan lo anterior, sobre todo si se tiene en cuenta la conservación del compartimiento graso concurrente con la afectación de la CMB. De hecho, la CMB fue el indicador antropométrico más afectado en cualquier sexo. Los resultados aquí descritos coinciden entonces con otros estudios completados sobre la evaluación del estado nutricional de las personas con VIH/sida.¹⁹

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, que son cubiertas principalmente a partir de los aminoácidos liberados del músculo esquelético debido a la proteólisis aumentada y la disminución de la síntesis de proteínas. El recambio inapropiado de las proteínas corporales en estos individuos reduce la masa muscular a fin de liberar aminoácidos que alimentarán la gluconeogénesis hepática.²⁰

En un estudio en 133 pacientes infectados por VIH que transitaban por diferentes estadios clínicos se demostró que la CB y la AMB (indicadores de la masa magra corporal) estaban más afectados en el género masculino.²¹ Tal fue así que los valores promedio de los indicadores reseñados estaban por debajo del 5 percentil.²¹ Lo anterior refleja una gran depleción del compartimiento magro en los hombres. Coincidentemente, un trabajo realizado anteriormente por la autora en individuos VIH-positivos, no tratados con ARV, y en diferentes estadios clínicos de la infección, demostró una disminución significativa de la CMB en el estadio más avanzado de la enfermedad, pero solo en el sexo masculino.²⁰

En la investigación reseñada en este ensayo, si bien las diferencias observadas de sexo-a-sexo en la frecuencia de afectación de la CB no alcanzaron significación estadística, la misma fue mayor en los hombres (*Hombres*: 15.9% vs. *Mujeres*: 6.8%). Ello pudiera explicar los valores promedio similares de dicha medición antropométrica para cualquiera de los dos sexos.

Las diferencias encontradas con relación al sexo para las mediciones e indicadores antropométricos del compartimiento muscular se han justificado a partir del papel de las hormonas sexuales masculinas sobre el *pool* corporal de proteínas. Durante la infección por el VIH descenden los niveles de testosterona en la circulación,²² lo que explicaría (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 esquelético a la hormona del crecimiento,²³ lo cual pudiera explicar la disminución del anabolismo proteico a nivel del tejido muscular en los enfermos de cualquier sexo. En el presente estudio no hubo diferencias entre los sexos con relación a la depleción de la masa muscular (medida según la CMB). La razón puede estar en el hecho de la instauración de la TAR, si se tiene en cuenta que los valores promedio obtenidos para los grupos tratados y no tratados fueron 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 este aumento ocurre linealmente según el tiempo de exposición.²⁴ Parece ser que el uso de la TAR cambia el patrón de respuesta 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 la disminución de la carga viral, la recuperación paulatina del sistema inmunológico, una menor incidencia de infecciones oportunistas, y en consecuencia, la disminución de la tasa de las alteraciones nutricionales que acompañan a los estadios avanzados de esta enfermedad.

Se conoce que la grasa abdominal varía según el sexo, y que existe una tendencia en las mujeres a la acumulación en las regiones periféricas del cuerpo como las caderas, mientras que en los varones la mayor acumulación de grasa ocurre en el área abdominal.²⁵ Un estudio orientado a dilucidar los mecanismos celulares de estas diferencias demostró que las mujeres tienen más grasa subcutánea pero menos visceral que los hombres.²⁶ Además, la proporción de adipocitos tempranamente diferenciados en el tejido adiposo subcutáneo de las mujeres es mayor, y son más resistentes a la apoptosis inducida por el TNF α .²⁶ No obstante, la acumulación de grasa troncal está fuertemente relacionada con la edad, el origen étnico y la adiposidad global, independientemente del sexo.²⁷

En el presente estudio los valores promedio de la circunferencia de la cintura no mostraron diferencias según el sexo, lo que pudiera ser el resultado de una mayor proporción de mujeres con un valor del perímetro de la cintura mayor del establecido como óptimo respecto de los hombres, de manera que las mujeres con VIH/sida participantes en el estudio pudieran tener un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular.²⁸ No se debe perder de vista que el punto de corte utilizado en este estudio ($CC \leq 80$ cm) para la circunferencia de la cintura y que, a su vez, es el recomendado como propio de la población cubana,²⁹ es menor que el usado por otros investigadores en la definición de la normalidad,²¹ y el empleado como factor determinante de riesgo de síndrome metabólico.³⁰ Sin embargo, el valor promedio del ICC fue mayor en los hombres, por lo que se podría inferir que, a pesar de los cambios en la circunferencia de la cintura experimentados por las mujeres con VIH, el ICC mantiene en la población estudiada el patrón del dimorfismo sexual humano anticipado para este índice antropométrico.¹⁷

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. La TAR en particular provoca pérdida del tejido adiposo subcutáneo con acumulación central de la grasa corporal,³¹ lo cual contribuye al riesgo de enfermedad cardiovascular en esta población.³²⁻³³

En el presente estudio se encontraron valores promedio superiores de los dos indicadores de adiposidad central en los sujetos expuestos a los ARV, aspecto este coincidente con estudios previos.³⁴ Igualmente, otros marcadores bioquímicos relacionados directamente con el riesgo cardiovascular, como el colesterol total y los triglicéridos séricos, también mostraron valores promedio significativamente mayores en las personas con VIH/sida y 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, entre los hombres con TAR ocurrió una proporción significativamente mayor de individuos con valores del ICC y triglicéridos séricos superiores al valor óptimo, o por extensión, de la cota derecha del rango de normalidad establecido; respectivamente. Aunque no se valoró la coexistencia de ambas alteraciones en un mismo individuo, sería importante hacerlo en investigaciones futuras, ya que otros estudios han demostrado que los hombres VIH-positivos con triglicéridos séricos elevados tienen un mayor tejido adiposo visceral, y una prevalencia aumentada de síndrome metabólico, hipertensión arterial y Diabetes tipo 2.³⁵

Como en otras infecciones, la que es causada por el VIH está acompañada de disturbios metabólicos, aún sin la utilización de la TAR.³⁶ El curso natural de la infección por VIH se caracteriza por la reducción del contenido de colesterol en las HDL y las LDL, junto con un aumento de los triglicéridos.³⁰ Tras la introducción de la TAR se han observado cambios más pronunciados en el perfil lipídico aterogénico, incluyendo el aumento de los triglicéridos y las LDL-c, al mismo tiempo que una disminución del colesterol incluido en las HDL.³⁷

De todas las alteraciones descritas por la 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 y los triglicéridos séricos (y por transición de las VLDL) en las personas con VIH/sida expuestas a los ARV. Sin embargo, en la población de estudio no se evidenció una disminución del colesterol unido a las HDL, ni un aumento de las LDL-c, como han reportado otros investigadores.³⁷ Por otra parte, el valor promedio de los triglicéridos séricos aquellos tratados con TAR representa una hipertrigliceridemia leve para ambos sexos. Por otro lado, el aumento observado en el colesterol total ni siquiera puede considerarse como una hipercolesterolemia. Fue precisamente la hipocolesterolemia la afectación más frecuente del colesterol encontrada en la serie de estudio, 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. Se ha reportado la combinación de una producción hepática aumentada de las VLDL unida a una eliminación reducida.³⁰ La hipertrigliceridemia se relaciona, además, con un mal control virológico y el aumento de los niveles de TNF- α .³⁰

Si bien la hipercolesterolemia representa un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, la hipocolesterolemia se tiene como un indicador de desnutrición que se relaciona con un riesgo elevado de mortalidad.³⁸ En el presente trabajo se encontró una mayor prevalencia de hipocolesterolemia, a pesar de que el valor promedio del colesterol total haya sido significativamente más alto en el grupo bajo TAR respecto de los no tratados. Obsérvese, además, que dicho valor promedio está incluido dentro del rango normal establecido para los individuos VIH-negativos y los supuestamente sanos. Lo anterior pudiera explicarse porque en las etapas tempranas de la infección por VIH el colesterol total tiende a estar disminuido como consecuencia de un reducido catabolismo de los triglicéridos en respuesta a un perfil alterado de citoquinas, que no garantiza el acetil CoA necesario para la síntesis del colesterol.³⁹ Consecuentemente, el aumento observado en el colesterol sérico asociado | secundario al TAR lleva sus valores en la sangre 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;⁴⁰ entonces, es probable que, con un tiempo de exposición más prolongado a los ARV, en estas personas aparezcan cifras elevadas de colesterol total, aumento de las LDL-c, y también una hipertrigliceridemia más intensa. Sería recomendable entonces el monitoreo frecuente de estos marcadores bioquímicos en las personas con VIH/sida expuestas a estos esquemas terapéuticos a medida que se prolonga 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,⁴¹ 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.⁴² En esos casos, las personas con VIH quedarían protegidas del riesgo cardiovascular dependiente de los ARV que se ha descrito en todas partes.

Además de los indicadores lipídicos, existen otras determinaciones bioquímicas que pueden emplearse para evaluar los desequilibrios nutricionales en el paciente con VIH/sida. Tal es el caso de las proteínas secretoras hepáticas que evalúan el grado de preservación del compartimiento visceral, entre ellas, la albúmina y la transferrina. En el presente estudio no se encontraron cambios en el comportamiento de estas proteínas que se adscribieran al sexo y/o la exposición a los ARV. Además, los valores promedio observados se encontraron dentro del rango de normalidad, aún después de ajustado según el sexo y el estado de la TAR. Por otra parte, estas proteínas solo estuvieron mínimamente afectadas, lo cual permite inferir una conservación del compartimiento 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 las dos proteínas séricas.⁴³

En la infección por el VIH se describen niveles séricos normales de las proteínas totales pero acompañados de una disminución significativa de la albúmina sérica con un aumento “compensatorio” de las globulinas.³⁹ Según los resultados encontrados en esta investigación, poco más de la tercera parte de los sujetos examinados mostraron valores elevados de las

proteínas totales. Si se tiene en cuenta la baja afectación de la albúmina sérica, entonces se puede inferir que el aumento en las proteínas totales pudiera ser consecuencia de un incremento de las globulinas, y más específicamente, de la fracción γ de las globulinas, debido a la respuesta inmunológica de tipo humoral que ocurre en los estadios tempranos de la infección, cuando se ha reportado una activación policlonal de los linfocitos B que trae como resultado una hipergammaglobulinemia también de tipo policlonal.⁴⁴

Las alteraciones que produce el VIH en las células B del sistema inmune parecen estar relacionadas con la magnitud de la carga viral y la replicación viral,⁴⁵ 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 también los marcadores de activación inmune e induce una reducción de la activación policlonal de las células B.⁴⁵ Lo anterior pudiera justificar por qué en el presente estudio las personas con VIH/sida no expuestas a los ARV tuvieron valores promedio significativamente mayores de las proteínas totales respecto de los tratados.

La creatinina es el producto del catabolismo de la fosfocreatina muscular. Los individuos con una mayor masa muscular exhiben niveles séricos elevados de creatinina respecto de aquellos con una menor masa. La creatinina sérica siempre es mayor en hombres antes que en mujeres.

Las variaciones en el comportamiento de la creatinina sérica según el sexo se hicieron evidentes también en el presente estudio. La tasa de afectación de la creatinina sérica (dada por aquellos sujetos con valores del analito inferiores al punto de corte definido) resultó ser levemente superior en los hombres (*Creatinina sérica < Punto de corte: Hombres: 9.6% vs. Mujeres: 1.7%*). En un estudio que examinó los valores promedio de la creatinina sérica en los diferentes estadios clínicos de la enfermedad, así como en individuos VIH-negativos, se encontró una disminución significativa de este analito en todos los grupos clínicos de la infección.³⁹ También en el estudio citado, la estratificación según el sexo demostró valores reducidos de la creatinina en los hombres;³⁹ lo que reafirma los hallazgos del presente trabajo.

No obstante, a pesar de que, desde el punto de vista estadístico, se encontraron diferencias significativas entre los valores promedio de los grupos tratados y no tratados con ARV, los valores encontrados de creatinina sérica se encontraban dentro del rango establecido de normalidad 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,⁴⁶ se pusieron de manifiesto en las personas con VIH/sida que participaron en la presente investigación.

Desde la aparición del VIH, y a pesar de los avances hechos en el diagnóstico y el tratamiento de la epidemia, todavía los pacientes con Sida mueren por desnutrición, depleción tisular y desgaste, por lo que la evaluación y seguimiento del estado nutricional de las personas con VIH/sida constituyen pilares importantes de 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 del 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 del estado nutricional de los adultos VIH-positivos en Uganda encontró que la frecuencia de desnutrición fue del 71.9% según el puntaje asignado con la ESG.⁴⁷ En contraste con este hallazgo, el 12% de estas personas se presentaron con valores bajos del IMC.

Recurriendo al algoritmo de Chang, otros investigadores han encontrado que el 32.5% de las personas con VIH/sida estudiadas, y que usaban TAR en régimen ambulatorio, mostraba algún grado de desnutrición.¹⁹ 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),⁴⁸ se encontró que la tasa de desnutrición fue dependiente de la herramienta utilizada: los valores reducidos del IMC se presentaron en el 64.0% de ellos, mientras que la ESG identificó a otro 85.0% como desnutridos.

Cuando se estudió la prevalencia de desnutrición en personas con VIH en la provincia de Pinar del Río, antes de la disponibilidad de la TAR, mediante 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.⁴⁹ La tasa encontrada de desnutrición también fue dependiente del estadio de la enfermedad:⁴⁹ estaban desnutridos el 42.7% de las personas con VIH/sida clasificados como IVC2 (CDC, 1987), y el 87.5% de los asignados a la fase IVC1.⁴⁹⁻⁵⁰

Es probable que la baja prevalencia de desnutrición en esta población (independientemente del método empleado para establecer la presencia de la misma) 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 (MINSAP) de la República de Cuba, y 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;⁵¹ 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 la misma puede acarrear exceso de peso (que puede llegar hasta la obesidad) y lipodistrofia. De hecho, casi la tercera parte de los sujetos estudiados tenía valores del IMC congruentes con un peso excesivo para la talla.

Varios estudios han reportado una alta prevalencia del exceso de peso (que incluye el sobrepeso y la obesidad) entre las personas con VIH/sida.^{42,52} El exceso de peso afecta hoy a más de la tercera parte de la población cubana,⁵³ y esta circunstancia se extiende también 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 completado en Cuba 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.⁵¹ El exceso de peso se presentó en el 27.8% de los evaluados.⁵¹ Es obvio entonces que el estado nutricional de las personas con VIH/sida en Cuba tiende hacia el exceso de peso 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 comorbilidades englobadas dentro del síndrome metabólico, como las enfermedades cardio- 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 no obstante 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 | métodos de evaluación nutricional empleados y los conteos CD4+. Sin embargo, y a pesar de lo dicho, la mayor proporción de desnutridos se concentró entre los individuos con conteos CD4+ < 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,⁵⁴ el cáncer,⁵⁵⁻⁵⁶ y la infección por VIH,¹⁹ por lo cual la ESG se ha convertido en una herramienta nutricional de aplicación global.⁵⁷

El algoritmo de Chang también se ha empleado en la evaluación nutricional de personas con VIH/sida atendidas tanto en régimen ambulatorio como sanatorial; al igual que expuestos y no expuestos a la TAR.^{19,49} Así, el dispar comportamiento de los indicadores empleados en la descripción del estado nutricional de la 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: el conteo global de linfocitos se emplea en el algoritmo 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 dentro del modelo logístico, se logró demostrar que aquellos individuos VIH/sida clasificados como desnutridos según el algoritmo de Chang presentaron un riesgo 6 veces mayor de presentar un deterioro de su sistema inmune (CD4 < 200 células.mm⁻³) que los referentes no desnutridos. De esta manera, el algoritmo de Chang pudiera ser útil a la hora de medir la asociación entre el estado nutricional y el conteo CD4, fundamentalmente en las personas VIH/sida en las fases avanzadas de la enfermedad, esto es: en la fase Sida. Por todo lo anterior, las consideraciones sobre el estado nutricional de la 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 las variables nutricionales en los 2 momentos previstos de observación, tanto para todos los sujetos como de acuerdo a los grupos definidos por el conteo de las células T CD4+ al cierre del seguimiento (CD4₂ ≥ 350 vs. CD4₂ < 350 células.mm⁻³), solamente el valor medio de la albumina sérica en el momento de la admisión en el estudio reveló diferencias entre los grupos definidos por el estado de los CD4₂.

Los niveles séricos de albúmina disminuyen con el avance de la enfermedad por VIH, sobre todo en la era previa a la TAR. No obstante, en los diferentes estadios de la enfermedad se han reportado valores promedio dentro del rango establecido como normal para individuos supuestamente sanos y VIH-negativos.³⁹ En el presente estudio los niveles iniciales de albúmina sérica fueron, de todos los indicadores bioquímicos considerados, el único cuyos valores promedio estaban levemente disminuidos en los individuos que a la conclusión del seguimiento

tuvieron un conteo de $CD4 < 350$ células. mm^{-3} cuando se compararon con aquellos con $CD4 \geq 350$ células. mm^{-3} . Sin embargo, en ambos grupos los valores promedio se encontraban > 35 g.L⁻¹.

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. En ausencia de TAR, la albúmina sérica se analiza en su asociación con la acción directa del VIH en el organismo infectado. Luego, la reducción de la proteína en el suero puede responder a una reacción mediada por citoquinas como el TNF α y la IL6, que están elevadas en los pacientes con Sida;⁵⁸ así como a una acción disminuida de la hormona del crecimiento (GH) sobre la síntesis hepática de proteínas.⁵⁹ Un análisis retrospectivo en 25,522 pacientes ambulatorios infectados con VIH en los Estados Unidos demostró que la albúmina sérica < 25 g.L⁻¹ se asoció a una mayor mortalidad en el año de seguimiento.⁶⁰

Después de la TAR se ha reexaminado el valor predictivo de la mortalidad y la respuesta terapéutica de la albúmina. La hipoalbuminemia en mujeres africanas que iniciaron TAR fue un predictor significativo de mortalidad.⁶¹ Este riesgo también fue mayor en los individuos que iniciaron TAR con un nivel sérico de albúmina < 35 g.L⁻¹ respecto de los que lo hicieron con un conteo de $CD4 < 100$ células. mm^{-3} .⁶²

La albúmina sérica ha mostrado también asociación con los marcadores nutricionales. La hipoalbuminemia predice la mortalidad temprana en adultos VIH positivos con $IMC < 16$ Kg.m⁻² y sida avanzado (dados por $CD4 < 50$ células. mm^{-3}).⁶³ La albúmina sérica se asocia independientemente a una mayor incidencia de anemia grave, desgaste y pérdida de peso $> 10\%$.⁶⁴ En este caso, los investigadores no encontraron asociación entre las concentraciones séricas de albúmina y los cambios en el conteo de las células CD4+.⁶⁴

La asociación de la albúmina sérica con el estado nutricional según el IMC depende de los estratos de CD4 utilizados en los modelos predictivos. Como indicador bioquímico, la albúmina sérica mostró un papel limitado como predictor de desnutrición en las personas VIH-positivas con un conteo $CD4 > 350$ células. mm^{-3} .⁶⁵ Este hecho pudiera afectar de igual forma el papel de la albúmina sérica como marcador bioquímico de progresión de la enfermedad en estos individuos.

La reducción del IMC fue altamente significativa para aquellos que al concluir el año tenían un conteo $CD4+ < 350$ células. mm^{-3} , lo cual evidencia la relación existente entre los dominios inmunológico y nutricional del estado de salud del individuo que se ha descrito en otros estudios.⁶⁶ Resultados similares, pero utilizando el valor de 200 células. mm^{-3} como punto de corte para la variable de respuesta, fueron reportados por Mariz *et al.*,⁶⁷ quienes realizaron un estudio transversal en Brasil para estimar la prevalencia de los fenotipos nutricionales polares (desnutrición vs. exceso de peso) en 2,018 personas con VIH/sida. En este estudio, las diferencias en la distribución del IMC para las dos categorías definidas según el conteo de las células T CD4+ (≥ 200 vs. < 200) fueron estadísticamente significativas, y se encontró una fuerte asociación entre el recuento de células $CD4 < 200$ células. mm^{-3} y la desnutrición.⁶⁷ Por el contrario, entre los pacientes con recuentos de células $CD4 \geq 200$ células. mm^{-3} , la frecuencia del exceso de peso fue mayor que la de desnutrición.⁶⁷

Los modelos matemáticos han hecho importantes contribuciones a la comprensión de la dinámica del VIH-1 y la respuesta antirretroviral.⁶⁸⁻⁷⁰ Sin embargo, no se han reportado 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 y los indicadores de la composición corporal.⁷¹

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 la tasa de las alteraciones nutricionales que acompañan a los estadios avanzados de esta enfermedad. Sin duda entonces, los indicadores 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 de (léase también el cambio en) el IMC, lo cual corrobora el papel de los cambios relativos de los indicadores nutricionales (a partir de un valor inicial) 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 indicador 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.⁷²

El valor negativo del coeficiente logístico β para el GIMC (según el Modelo I) es indicativo de que el incremento del GIMC disminuye el riesgo de tener un valor CD4 < 350 a la conclusión de la ventana de observación del estudio. Dicho de otra manera: un aumento del peso corporal en un año de evolución puede representar un factor que protege al paciente del deterioro inmunológico según el conteo CD4. En la medida en que haya mayor reducción del IMC, será mayor la probabilidad de que el valor de CD4₂ descienda por debajo de 350 células.mm⁻³.

Al ajustar el modelo I según una variable “grupo” que considera al mismo tiempo el conteo inicial de las células T CD4+ y el estado de la terapia antirretroviral, el modelo matemático que incorpora el cambio relativo en el IMC gana en sensibilidad hasta alcanzar valores cercanos a los que es capaz de aportar el cambio en los CD4 como variable independiente (que sería el modelo estándar).

Como se observa en los modelos logísticos ajustados según el grupo inicial de asignación del sujeto, para un mismo valor del GIMC, el riesgo de tener un conteo CD4+ < 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 tratados con ARV (y que serían los Grupos IV y II, respectivamente).

Para explicar el mayor riesgo de las personas con VIH/sida pertenecientes al grupo II respecto de las del grupo I, es necesario tener en cuenta que los primeros en el momento de incorporación al estudio mostraban criterios inmunológicos para el inicio de la TAR, según lo recomendado por las “Pautas cubanas para el tratamiento antirretroviral en los pacientes con VIH/sida”,⁷³ que proponen inicio de la TAR en los casos (aún asintomáticos) con CD4 < 350. De hecho, 11 de ellos (el 47.8 % de los incluidos en el grupo) durante el transcurso del año pasaron a formar parte del grupo con TAR, de manera que, independientemente de que se introduzcan los ARV, el hecho de tener en un primer momento un conteo de células T CD4+ < 350 los hace más vulnerables a la perpetuación del deterioro inmunológico, cuando se les compara con aquellos que iniciaron el estudio con un sistema inmunológico fortalecido y no expuestos a los ARV.

Los individuos sin TAR pertenecientes al grupo II (CD4 inicial por debajo de 350), con pérdida en el IMC, o una leve 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 del Grupo IV en el presente estudio, 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, se hayan hechos cambios en la combinación de ARV implementada en el paciente, 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 lo tanto de muerte. Sin embargo, ha quedado demostrado que, aunque el sistema inmune no se restablezca adecuadamente en los individuos con TAR, sí se logra con los ARV la supresión de la replicación viral. Ello garantiza que, con un menor número de células T de defensa, el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas disminuye.⁷⁴

Las personas con VIH/sida incluidas dentro del Grupo IV presentaron una situación aún más compleja que las del II, ya que, aun con una ganancia promedio de 11.3% del IMC, pueden tener al final del año de seguimiento un conteo de células T CD4+ < 350.

Los resultados encontrados en este estudio para los grupos II y IV (con un 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 2013.⁴¹ 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 \leq 500 células.mm⁻³, esto es: mientras el sistema inmunitario todavía es fuerte.⁴¹

Por otra parte, para un futuro cercano existe la recomendación general de iniciar la TAR en personas infectadas por VIH aún asintomáticas, independientemente de los niveles de CD4. Esto es: aplicar el TAR inmediatamente después de un diagnóstico confirmatorio de seropositividad por VIH. Esto representará una nueva etapa en la aplicación de la TAR contra el sida, etapa que trascenderá las funciones terapéuticas de este tratamiento para atribuirle un valor preventivo y, por lo tanto, un papel central en el control de la pandemia.⁷⁵

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,⁷⁶ que están presentes en más del 50% de los esquemas terapéuticos utilizados por los integrantes del estudio tratados con TAR. Resulta interesante destacar que entre el 55 – 60% de los integrantes del Grupo IV experimentaron incrementos de la circunferencia de la cintura y el índice ICC, respectivamente, durante 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.³⁴ 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,⁷⁷ 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 < 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.

Cuando se compararon los individuos del Grupo III con los del I, estos últimos tuvieron un riesgo mayor de deterioro inmunológico según el conteo T CD4+ al año de evolución que aquellos bajo TAR con una respuesta inmunológica positiva al mismo (que sería el Grupo III). Si, durante un año de evolución, un individuo del grupo I sufre una reducción aproximada del 10% en el IMC, tendrá una alta probabilidad de tener un conteo CD4 < 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 ser reasignados al grupo con un conteo de CD4 < 350 a partir de la reducción del 14% del IMC. De hecho, éste 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% de estos individuos mantuvieron una respuesta positiva al tratamiento antirretroviral durante el período de seguimiento. 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.

La recuperación del recuento de las células T CD4+ posterior a la TAR ha sido tema de múltiples investigaciones. La mayoría de ellas coincide en que el inicio temprano de 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 ≥ 900 células.mm⁻³.⁷⁸

Independientemente de lo anteriormente expuesto, las curvas logísticas demuestran que, para todos los grupos, a mayor reducción del IMC (dada por los valores negativos del coeficiente logístico propio del gradiente) habrá una mayor probabilidad de que el conteo de linfocitos T CD4+ al año de seguimiento sea < 350 células.mm⁻³. La probabilidad del evento disminuye en la medida en que la reducción del IMC sea menor, o de que ocurra una ganancia en el IMC (como lo expresarían los 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 ≤ 500 células.mm⁻³;⁷⁹ y mucho menos la posibilidad de utilizar los ARV, independientemente del conteo de CD4 e inmediatamente después del diagnóstico positivo de VIH.⁷⁹

A pesar de los escenarios actuales con relación a las nuevas recomendaciones para el inicio de la TAR,⁷⁵ la OMS ha reconocido recientemente⁴¹ 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;⁸⁰ las mismas que se utilizaron en la presente investigación ($CD4 < 350$ 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 y el acceso a la misma. Es por ello que los modelos matemáticos construidos con el GIMC pudieran representar una alternativa para el seguimiento de la evolución inmunológica del infectado con VIH, y una posibilidad para que el médico valore 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 seguimiento de la respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quinn TC, Overbaugh J. HIV/AIDS in women: An expanding epidemic. *Science* 2005; 308(5728):1582-3.
2. Gupta GR. How men's power over women fuels the HIV epidemic: It limits women's ability to control sexual interactions. *BMJ Brit Med J* 2002;324(7331):183.
3. MINSAP. Informe nacional sobre los progresos realizados en la aplicación de la Declaración UNGASS de la Asamblea General de las Naciones Unidas. República de Cuba. La Habana: 2014. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/CUB_narrative_report_2014.pdf. Fecha de última visita: 3 Septiembre del 2015.
4. Rickabaugh TM, Jamieson BD. A challenge for the future: Aging and HIV infection. *Immunol Res* 2010;48(1-3):59-71.
5. Lazarus JV, Nielsen KK. HIV and people over 50 years old in Europe. *HIV Medicine* 2010; 11:479-81.
6. Somarriba G, Neri D, Schaefer N, Miller TL. The effect of aging, nutrition, and exercise during HIV infection. *HIV AIDS [Auckland: New Zealand]* 2010;2:191-201. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3218696/>. Fecha de última visita: 12 de Noviembre del 2012.
7. Lifson AR, Krantz EM, Eberly LE, Dolan MJ, Marconi VC, Weintrob AC; *et al.* Long-term CD4+ lymphocyte response following HAART initiation in a US Military prospective cohort. *AIDS Res Ther* 2011; 8:2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037838/>. Fecha de última visita: 14 de Septiembre del 2012.
8. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P; *et al.* Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126(12):946-54.

9. Noda AL, Vidal LA, Pérez LE, Cañete R. Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH. *Rev Cubana Medicina* 2013;52(2):118-27.
10. 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 Res Therapy* 2011;8:35:2-9. Disponible en: <http://www.aidsrestherapy.com/content/pdf/1742-6405-8-35.pdf>. Fecha de última visita: 14 de Septiembre del 2013.
11. 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.
12. 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;16:1057-62.
13. Jaldín-Fincati JR, Collino C, Peralta S, Roland H, Chiabrando G. Establecimiento de intervalos de referencia en subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2008;42(4):529-38.
14. 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.
15. Ruel TD, Zaroni 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):592-9.
16. Ameli M, Gutiérrez GC. Infección por VIH-1 en pacientes no progresores a largo tiempo. *Rev Inst Nac Higiene [Caracas: Venezuela]* 2007;38(2):55-61.
17. Wells JC. Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(3):415-30.
18. Hasbum 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-S55.
19. Benavente GB. Estado nutricional y hábitos alimentarios de pacientes con VIH. *Rev Peruana Epidemiología* 2011;15(2):113-7.
20. 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
21. Jaime PC, Florindo AA, Latorre MD, Seurado AA. Central obesity and dietary intake in HIV/AIDS patients. *Rev Saúde Pública* 2006;40(4):634-40.
22. 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.
23. 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):S356-S359.
24. 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.
25. 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.
26. 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):1875-80.

27. 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 [London]* 2007;31(9):1384-91.
28. Capili B, Anastasi JK, Ogedegbe O. HIV and general cardiovascular risk. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2011;22(5):362-75.
29. Berdasco Gómez A. Evaluación del estado nutricional del adulto mediante la antropometría. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2002;16(2):146-52.
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;2012:2010-27.
31. 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.
32. Brown TT, Glesby MJ. Management of the metabolic effects of HIV and HIV drugs. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(1):11-21.
33. 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.
34. 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. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2008;18(1):43-52.
35. 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* 2011;6(9):0-0. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0025032&representation=PDF>. Fecha de última visita: 17 de Noviembre del 2013.
36. 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* 2009; 89(4):0-0. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2667461/>. Fecha de última visita: 11 de Noviembre del 2013.
37. 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.
38. 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):53-7.
39. 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.
40. Santos E, Fuertes A. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *Anales Medicina Interna [Madrid: España]* 2006; 23(7):338-44.
41. OMS. 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.

42. 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 Investigation* 2015; 35:211-9.
43. Robles L, Beas A, Cano YM, Martínez MG. Estado nutricional de pacientes VIH positivos. *Revista Médica MD* 2011;3(2):92-8.
44. 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* [Santiago de Cuba: Cuba]. 2009;13(5):0-0. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_5_09/san04509.htm. Fecha de última visita: 21 de Diciembre del 2012.
45. 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;192:637-45.
46. 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):1346-52.
47. 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;11:586-92 [Special Issue].
48. Freijo S, Mengoni A. Estado nutricional al ingreso de los pacientes internados con VIH. *Diaeta* 2010;28(130):37-44.
49. Linares M, Bencomo J, Santana S, Barreto J, Ruiz M. Aplicación del método Chang en la evaluación nutricional de individuos VIH/sida. *DST J Bras Doenças Sex Transm* 2005;17(4): 259-64.
50. Centers for Diseases Control. Department of Health and Human Services. Classification system for human T Lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy-associated virus infections. *Annal Intern Med* 1987;105:234-7. 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>. Fecha de última visita: 12 de Noviembre del 2012.
51. 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. *RCAN Rev Cub Aliment Nutr* 2009;19:106-14.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Gómez C, Luengo LM, Cos AI, Martínez V, Iglesias C, Zamora P; *et al.* Valoración Global Subjetiva en el paciente neoplásico. *Nutrición Hospitalaria* [España] 2003;18(6):353-7.

56. 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. *Rev Mexicana Coloproctol Enfermed Ano Recto Colon* 2005;11(3): 114-22.
57. Santana S. Comentario al artículo de Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(1):8-13. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2008;23(4):395-407.
58. Sinicco A, Biglino A, Sciandra M. Cytokine network and acute primary HIV-1 infection. *AIDS* 1993;7:1167-72.
59. 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): 3050-5.
60. 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):1339-43.
61. 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.
62. 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;5(12):986-90.
63. 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.
64. 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.
65. 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. *PLoS One* 2012;7(4):e35079.
66. Duggal S, Chugh TD, Duggal AK. HIV and Malnutrition: effects on immune system [Review]. *Clinical Developmental Immunol* 2012. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/cdi/2012/784740/>. Fecha de última visita: 26 de Octubre del 2012.
67. 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. *Cadernos Saude Publica* 2011;27(10):1997-2008.
68. Rong L, Feng Z, Perelson AS. Mathematical modeling of HIV-1 infection and drug therapy. *Mathematical Modeling Biosystems Applied Optimization* 2008;102:87-113.
69. Joly M, Pinto JM. An in-depth analysis of the HIV-1/AIDS dynamics by comprehensive mathematical modeling. *Mathematical Computer Modeling* 2012;55(3-4):342-66. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895717711004882>. Fecha de última visita: 23 de Octubre del 2012.

70. Srivastava PK, Banerjee M, Chandra P. Modeling the drug therapy for HIV infection. *J Biological Systems* 2009;15(17):213-23.
71. 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.
72. 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.
73. Pérez J, Pérez D, González I, Díaz M, Millán JC, Orta M. Pautas cubanas para el tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH/sida. Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”. Ministerio de Salud Pública. Ciudad de la Habana: 2004.
74. 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):435-42.
75. UNAIDS. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva: 2014. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf. Fecha de última visita: 6 de Septiembre del 2015.
76. 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):202-12.
77. MINSAP. Plan estratégico nacional para la prevención y el control de las ITS y el VIH/sida 2014-2018. República de Cuba. Resolución Ministerial número 773. La Habana: 2013. Disponible en: <http://proyectohshcuba.cubava.cu/files/2015/02/Plan-Estrategico-Nacional-VIH.pdf>. Fecha de última visita: 3 de Septiembre del 2015.
78. 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.
79. Department of Health and Human Services. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Bethesda [Maryland]: 2015. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Fecha de última visita: 13 de Septiembre del 2015.
80. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes. Recomendaciones para un enfoque de Salud pública. Geneva: 2011. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44539/1/9789243599762_spa.pdf. Fecha de última visita: 12 de Septiembre del 2015.