

# **Obesidad abdominal, tejido adiposo visceral y composición corporal en seropositivos al Virus de la Inmunodeficiencia Humana**

## **Artículo original.**

### **Autores:**

Dr. Liodelvio Martínez Fernández. Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Master en Infectología y Enfermedades Tropicales. Profesor e Investigador Auxiliar.

Dr. Dr. Alvaro Andrés Cortés Mariscal. Residente de Medicina Interna.

DrC. Héctor Manuel Díaz Torres. Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Master en Infectología y Enfermedades Tropicales. Investigador Titular.

DrC. Lic. Liuber Yans Machado Zaldívar. Licenciado en Bioquímica. Máster en Bioquímica. Investigador Auxiliar.

DrC. Teddy Osmin Tamargo Barbeito. Especialista de segundo grado en Bioestadística. Profesor e Investigador Titular.

*Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" – Laboratorio de Investigaciones del SIDA (LISIDA).*

### **Resumen:**

**Introducción:** No se ha dilucidado el peso de la infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana en el desarrollo de la redistribución grasa que sufren.

**Objetivos:** Describir y evaluar las diferencias de la obesidad abdominal, el tejido adiposo visceral y la composición corporal en los pacientes con y sin presentación tardía a la atención de salud.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal. Se compararon 15 pacientes con y 15 sin presentación tardía. Se midieron las circunferencias abdominal y trocántérica, la relación cintura-caderas, los pliegues subcutáneos subescapular y supraespinoso, el grosor de la grasa subcutánea e intraabdominal, la relación grasa intraabdominal/subcutánea, el índice de grasa visceral y por ciento de grasa corporal por bioimpedancia y por plicometría.

**Resultados:** Tenían obesidad abdominal 7 pacientes (23,3%) y 19 (63,3%) tenían incremento del tejido adiposo visceral. La grasa corporal total por bioimpedancia mostró una media de  $22,0 \pm 8,1\%$  y por cálculo de plicometría  $18,5 \pm 6,7\%$ . No hubo diferencias entre los grupos para ninguna de las mensuraciones, excepto para el grosor del tejido graso intraabdominal incrementado y el

pliegue subescapular, que fueron mayores en los casos sin presentación tardía (13 - 43,3% vs. 6 - 20,0% y  $14,8 \pm 7,9$  mm vs.  $9,2 \pm 2,7$  mm respectivamente).

Conclusiones: Son frecuentes la obesidad abdominal, la composición corporal grasa y el acúmulo de la grasa visceral, con similitud en los dos grupos en casi todas las mediciones. La grasa visceral incrementada y el pliegue subescapular fueron superiores en los casos sin presentación tardía. El tratamiento antirretroviral parece tener mayor relevancia en la génesis de las alteraciones adiposas, independientemente del uso de inhibidores de proteasas.

Introducción.

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral combinada (TARVc) para el tratamiento de la infección/enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las personas que viven con el VIH (PVV) viven más y por consiguiente son afectados en forma creciente por enfermedades crónicas que son comunes entre personas no infectadas<sup>(1)</sup>. Tales dolencias incluyen al cáncer, enfermedades hepáticas, pulmonares y enfermedades cardiovasculares (ECV)<sup>(2)</sup>. Particularmente, las ECV han sido atribuidas a varias explicaciones posibles.

Algunas de esas hipótesis, atribuyen la responsabilidad a factores de riesgo de ECV (FRECV) metabólicos tradicionales. Esos trastornos pueden ser inducidos por la propia infección por el VIH, a través de diferentes mecanismos fisiopatológicos provocados por los componentes virales y la inflamación crónica inducida, como con el uso de los fármacos antirretrovirales, principalmente los del grupo de los inhibidores de proteasas (IPs).

Las PVV adultas tienen cambios en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. Experimentan cambios en la cantidad y la distribución de la grasa corporal, que ha dado origen a un fenotipo antropomórfico característico, que incluye a una mayor cantidad de tejido adiposo visceral (TAV), así como una menor cantidad de tejido adiposo subcutáneo (TAS) abdominal y de las extremidades, que es lo que se conoce como lipodistrofia. Estos pacientes pueden desarrollarla sin haber iniciado la TARVc<sup>(3)</sup>. Estas alteraciones pueden impactar en el riesgo de la ECV. Los niveles elevados del TAV y la reducción del TAS han sido asociados tanto con perfiles pro-aterogénicos de lípidos séricos como de insulinoresistencia.

Las causas de estos cambios no están completamente dilucidadas, pero parecen ser multifactoriales. Entre los factores asociados se encuentran la duración de la infección por el VIH, la exposición a TARVc (particularmente al uso de los inhibidores de la transcriptasa reversa

análogos de timidina y los IPs), la edad del paciente, la inflamación sistémica y la activación inmune. Estos factores contribuyen a la ECV en la población general<sup>(4)</sup>.

Esos cambios pueden ser inducidos por la TARVc, lo que se conoce como lipodistrofia, que consiste en la aparición de lipoatrofia periférica y lipohipertrofia visceral o troncular. Este patrón se asemeja al síndrome metabólico, bien conocido como FRECV. No obstante, se desconoce hasta dónde éstas anormalidades pueden redundar en un riesgo incrementado de detección clínica de ECV, así como hasta dónde éstas anormalidades se deben al impacto que pudiese tener en ello la infección subyacente del VIH por sí mismo<sup>(5)</sup> o la inducción por la TARVc.

Resulta difícil determinar la contribución relativa de los FRECV convencionales, los efectos metabólicos colaterales de los fármacos antirretrovirales y de la propia infección por el VIH en el riesgo cardiovascular, debido a que estos factores ocurren simultáneamente en forma frecuente<sup>(6)</sup>.

Por lo tanto, se han realizado múltiples investigaciones dirigidas a evaluar el peso del cúmulo de los factores de riesgo de ECV inducidos por la propia infección por el VIH y por la TARVc como factores aterogénicos, con especial énfasis en el uso de los IPs.

Resulta incierto el mecanismo preciso subyacente en la asociación existente entre la infección por el VIH y los FRECV. No obstante, el peso de la evidencia sugiere que existe un grado moderado de riesgo cardiovascular en exceso debido a la infección por el VIH, especialmente en individuos por encima de los 45 a 50 años de edad y que la propia infección crea un ambiente que predispone o acelera el desarrollo de FRECV tradicionales<sup>(7)</sup>. Pero a su vez, esto crea la necesidad de estudiar la asociación entre la infección por el VIH y los FRECV tradicionales.

Por otra parte, las PVV con presentación tardía a la atención de salud (PTAS) constituyen un grupo de pacientes que se presentan a iniciar atención médica en un estadio tardío en la historia natural de la enfermedad<sup>(8)</sup> e incluye dos variantes. La PTAS, que son aquellos que se presentan con un conteo de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (CLTCD4<sup>+</sup>) por debajo de 350 céls/μL o con una enfermedad oportunista marcadora de sida (EOMS)<sup>(9)</sup>, independientemente del CLTCD4<sup>+</sup>. La segunda variante es la PTAS con enfermedad avanzada por VIH (EA), que son las que se presentan a iniciar atención médica con un CLTCD4<sup>+</sup> por debajo de 200 céls/μL o con una EOMS<sup>(9)</sup>, independientemente del CLTCD4<sup>+</sup>. Por tanto, un caso puede constituir sólo una PTAS o cumplir además criterios de EA.

Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que en los adultos, adolescentes y niños mayores de cinco años, presentan EA por VIH aquellos que tengan un CLTCD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> o la presencia de un estadio clínico grado 3 o 4 de la clasificación de la OMS<sup>(10)</sup> (ver anexo 1) en el momento de la presentación a la atención de salud<sup>(11)</sup>.

La mayoría de estos pacientes han estado un período de tiempo largo (entre 8 a 10 años en los progresores típicos) infectados y sin recibir TARVc. Suelen tener una media de edad superior al de la totalidad de las PVV porque, aunque suelen infectarse más jóvenes, pasan largo tiempo sin diagnóstico y/o TARVc. Si, como ya se expuso anteriormente, se ha planteado que la duración de la infección por el VIH está relacionada con la acumulación del TAV, y la reducción de la TAS, deberían tener un incremento y/o decremento mayor de éstos que los pacientes con infección más reciente. Así mismo, se ha planteado que la TARVc constituye un factor generador de estas alteraciones y a su vez, todas ellas inducen la formación de lesiones ateroscleróticas.

La redistribución del tejido adiposo en las PVV han sido descritas escasamente en este medio y específicamente en los casos de PTAS nunca han sido descritas en forma específica y elevan ostensiblemente el riesgo vascular que tienen estos pacientes. Por lo tanto, la comparación de estos factores en estos estos pacientes con los que no tengan esta condición podría ayudar a esclarecer el peso de estos elementos. Se realiza este trabajo con el propósito de describir la obesidad abdominal, el tejido adiposo visceral y la composición corporal en seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana y sus diferencias en los pacientes con y sin presentación tardía a la atención de salud.

## Materiales y Métodos.

Se realizó un estudio descriptivo transversal, en PVV atendidas en el servicio de Medicina Interna del Hospital Hermanos Ameijeiras entre el primero de noviembre del 2021 y el 31 de julio del 2022

Universo: PVV cubanos, con 19 años de edad cumplidos o superior, que dieron su consentimiento para participar en la investigación, que se presentaron a su atención de salud por primera vez o en seguimiento, con datos de PVV con PTAS o PVV que hubiesen iniciado TARVc previamente o de nuevo diagnóstico en estadios tempranos de la enfermedad. Se excluyeron aquellos con antecedentes de haber tomado glucocorticoides o cualquier otro esteroide, hormona del crecimiento, betabloqueadores, tiazidas o cualquier otro fármaco asociado con redistribución de la grasa corporal y a aquellos en los que no se lograron obtener los datos indispensables para cumplir los objetivos de la investigación.

Muestra: Se reclutaron 30 PVV cubanos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión entre el primero de febrero del 2021 y el 31 de julio del 2022.

Método de reclutamiento de la muestra.

Fueron incluidos todos los pacientes que se presentaron por primera vez a su atención de salud, que cumplían criterios de PTAS. Por cada paciente reclutado con esta condición, se reclutó a otra PVV sin la misma, que acudió a la consulta del protocolo de atención a PVV del hospital que fue seleccionado en forma aleatoria. La misma constituyó la selección sucesiva del primero, el segundo o el tercero de los pacientes que acudieron a la consulta de seguimiento, con posterioridad al reclutamiento de cada paciente con PTAS, de forma tal que se reclutara el mismo número de PVV sin PTAS a las que sí tenían esa condición.

Abordaje de las alteraciones del tejido adiposo

Las alteraciones del tejido adiposo fueron abordadas a través de la obesidad abdominal, la acumulación de TAV y la composición corporal.

1. Obesidad abdominal: Fue analizada mediante mediciones antropométricas que incluyeron a las circunferencias abdominal y trocantérica (cintura pélvica o de caderas), la relación cintura-caderas y los pliegues subcutáneos subescapular y supraespino.
2. Acumulación de TAV: Fue abordada a través de la medición mediante ultrasonido del grosor del tejido graso intrabdominal y el subcutáneo abdominal y la relación entre ellos.

3. Composición corporal: se midió a través de análisis de impedancia bioeléctrica (AIB) (por ciento de grasa corporal y el índice de grasa visceral) y a través del cálculo por medición de pliegues cutáneos tricipital y supraespinoso.

Definición y operacionalización de las variables.

Edad: Edad del paciente en años cumplidos al momento de la inclusión en el estudio. Variable cuantitativa continua.

Sexo: Sexo biológico del paciente especificado como femenino o masculino al momento del nacimiento. Cualitativa nominal dicotómica.

TARVc: Se precisó si el paciente se encontraba en régimen de TARVc. Fue recogido como presente o no. Cualitativa dicotómica.

TARVc con IPs: TARVc anclada en IPs. Significa que el paciente recibía un IPs /(IDV, IDV/r, ATZ/r, LPV/r o DRV) en los últimos dos años dentro de su esquema de TARVc. Fue recogida como si estaba presente o no. Esto fue recogido sólo en las PVV en TARVc. Cualitativa dicotómica.

CLTCD4+ al momento de la inclusión: Determinación de CLTCD4+ realizado al momento de la inclusión en el estudio dado en número de linfocitos por mL. Variable cuantitativa continua.

Carga Viral (CV) plasmática del VIH al momento de la inclusión: Determinación de CV realizada al momento de la inclusión en el estudio dado en número de copias por  $\mu\text{L}$ . Variable cuantitativa continua.

Circunferencia (cintura) abdominal: Para la categorización de la circunferencia abdominal elevada se utilizaron los criterios emitidos por la Federación Internacional de Diabetes para el grupo étnico de América Central y del Sur<sup>(12)</sup>. La circunferencia abdominal fue determinada como el menor diámetro abdominal entre la última costilla y la cresta ilíaca lateral en posición de bipedestación y en espiración<sup>(13)</sup>. Se consideraron como valores anormales a los siguientes: Hombres:  $\geq 90$  cm, Mujeres:  $\geq 80$  cm. Fue recogida como variable cuantitativa continua y cualitativa dicotomizada como normal o incrementada.

Circunferencia trocantérica (cintura pélvica o de caderas): Se consideró incrementada cuando fue superior o igual a 94 cm en los hombres y 80 cm en las mujeres<sup>(14)</sup>. Fue recogida como variable cuantitativa continua y cualitativa dicotomizada como normal o incrementada.

Pliegue cutáneo subescapular: Fue medido en milímetros y recogido como variable cuantitativa continua.

Pliegue cutáneo suprailíaco: Fue medido en milímetros y recogido como variable cuantitativa continua.

Relación cintura-caderas: Fue determinada por el coeficiente: circunferencia abdominal/circunferencia trocantérica. Se consideró incrementada cuando fue superior o igual a 0,90 en los hombres y 0,85 en las mujeres<sup>(14)</sup>. Fue recogida como variable cuantitativa continua y cualitativa dicotomizada como normal o incrementada.

Grosor del tejido graso subcutáneo abdominal: Fue medido a través de la ultrasonografía abdominal. Se consideró como tal a la medida entre la piel y la cara externa del músculo recto abdominal<sup>(15)</sup>. Fue recogida como variable cuantitativa continua. Fue informado en milímetros.

Grosor del tejido graso intraabdominal: Fue medido a través de la ultrasonografía abdominal. Se consideró como tal a la medida entre la cara interna del músculo recto abdominal y la pared posterior de la aorta<sup>(15)</sup>. Por no haberse encontrado trabajos cubanos que hayan determinado los valores normales de esta medición, se tomó la de un país de esta región geográfica con composición étnica similar. El valor de corte de la grasa intraabdominal para definir un riesgo cardiovascular moderado en la población brasilera es de 70 milímetros. Fue recogida como variable cuantitativa continua y cualitativa dicotomizada como normal o incrementado. Fue informado en milímetros.

Relación grasa intraabdominal/subcutánea abdominal: Fue medido a través de la medición ultrasonográfica de la relación entre el grosor de la grasa intraabdominal/subcutánea abdominal. Fue recogida como variable cuantitativa continua y cualitativa dicotomizada como normal o incrementada. Por no existir trabajos cubanos que hayan determinado los valores normales de esta medición, se tomó la disponible de un país de esta región, con composición étnica similar a la de Cuba. El valor de corte de la relación grasa intraabdominal/subcutánea abdominal para definir un riesgo cardiovascular moderado en la población brasilera es de 2.5<sup>(13)</sup>.

Por ciento de grasa corporal por AIB: La composición corporal fue medida a través de análisis de AIB<sup>(15)</sup> y la medición de pliegues cutáneos con pinza medidora (conocido como plicómetro)<sup>(16)</sup>. Se realizaron mediciones del por ciento de la grasa corporal por ambos métodos y el índice de grasa visceral por el AIB, según las orientaciones del equipo<sup>(17)</sup>. El por ciento de grasa corporal por AIB fue informado en % de la composición corporal total. Variable cuantitativa continua.

Además, los valores se clasifican en bajos, normales, elevados o muy elevados según el sexo y tres franjas etarias, tales como se informan en el manual instructivo del equipo<sup>(17)</sup>. Se recogió como variable cualitativa nominal como normal o incrementada si estaba elevado o muy elevado.

Tabla 1: Interpretación de resultados del porcentaje de grasa corporal

Sexo	Edad	Bajo (-)	Normal (0)	Elevado (+)	Muy elevado (++)
Femenino	20-39	< 21.0	21.0 - 32.9	33.0 - 38.9	≥ 39
	40-59	< 23.0	23.0 - 33.9	34.0 - 39.9	≥ 40
	60-79	< 24.0	24.0 - 35.9	36.0 - 41.9	≥ 42
Masculino	20-39	< 8.0	8.0 - 19.9	20.0 - 24.9	≥ 25
	40-59	< 11.0	11.0 - 21.9	22.0 - 27.9	≥ 28
	60-79	< 13.0	13.0 - 24.9	25.0 - 29.9	≥ 30

Índice de grasa visceral por AIB: Fue realizado según las orientaciones del equipo<sup>(17)</sup>. Se recogió como variable cuantitativa continua y se clasifica en normal cuando su valor es  $\leq 9$ , alto cuando se encontró  $\geq 10$  y  $\leq 14$  y muy alto cuando estuvo  $\geq 15$  según las instrucciones del equipo<sup>(17)</sup>. Se recogió además como variable cualitativa nominal como normal o incrementada si estaba alto o muy alto.

Por ciento de grasa corporal por la medición de pliegues cutáneos con plicómetro: Fue calculado por el método de Boileau y colaboradores en 1985<sup>(18)</sup>, cuya fórmula matemática es:

$$\text{Grasa Corporal (\%)} = 1.35*(T+SE) - 0.012*(T+SE)^2 - 4.44 \text{ Hombres}$$

$$\text{Grasa Corporal (\%)} = 1.35*(T+SE) - 0.012*(T+SE)^2 - 2.40 \text{ Mujeres}$$

Donde: T: pliegue cutáneo tricipital y SE: pliegue cutáneo subescapular

Fue informado en% de la composición corporal total. Fue recogida como variable cuantitativa continua.

Obesidad abdominal: Fue medida a través de la circunferencia abdominal, la circunferencia trocánterica y la relación cintura-caderas, los pliegues cutáneos tronculares y el TAV, así como por la composición corporal por AIB y por ciento de grasa corporal. Fue recogida como presente o no. Se consideró presente si se encontraba incrementada la circunferencia abdominal por

encima de los valores definidos para la misma y de al menos otro de los parámetros antropométricos medidos.

Definiciones de términos:

1. Diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH: Paciente con diagnóstico conocido de infección por VIH confirmada según el algoritmo diagnóstico nacional según el momento del diagnóstico que haya sido previo al año 2019<sup>(19)</sup>, de acuerdo al cual se deben tener dos resultados repetidamente positivos de ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción) para VIH, una encuesta epidemiológica de segunda muestra y dos resultados repetidamente positivos de Western-blot para VIH y que consiguientemente ya le ha sido asignado un número de caso índice en la base de datos epidemiológica nacional. En el caso de que el diagnóstico haya sido realizado posteriormente al 2018<sup>(20)</sup>, de acuerdo al cual se deben tener dos resultados repetidamente positivos de pruebas rápidas o de ELISA para VIH y una encuesta epidemiológica de segunda muestra y que consiguientemente ya le ha sido asignado un número de caso índice en la base de datos epidemiológica nacional.
2. Presentación tardía a la atención de salud<sup>(8)</sup>: Pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales<sup>(20)</sup> que se presentan a iniciar atención médica en un estadio avanzado de la enfermedad. El diagnóstico puede anteceder o coincidir en el tiempo en relación al momento de la presentación. Se clasifica en dos variantes:
3. Presentación tardía: Personas con diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales<sup>(20)</sup> realizado previamente o al momento en que se presentan a iniciar atención médica y tienen un CLTCD4+ por debajo de 350 céls/ $\mu$ L o con una EOMS, independientemente del CLTCD4+.
4. Presentación con enfermedad avanzada (EA) por VIH: Personas con diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales<sup>(20)</sup> realizado previamente o al momento en que se presentan a iniciar atención médica y tienen un CLTCD4+ por debajo de 200 céls/ $\mu$ L o con una EOMS, independientemente del CLTCD4+.
5. Estado Clínico de la infección por el VIH al momento de la presentación a la atención de salud:

- Infección por VIH: Incluye a los pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales<sup>(20)</sup> sin diagnóstico de EOMS realizado previo al momento de la presentación a la atención de salud o durante la misma, que en ningún momento de la infección hayan tenido valores de CLTCD4+inferiores a 200 células por mm<sup>3</sup>.
- Caso sida: Incluye a los pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de la infección por VIH según las normas nacionales<sup>(20)</sup>, con diagnóstico de EOMS realizado previo a su atención o durante la misma, o que en algún momento de la infección hayan tenido valores de CLTCD4+inferiores a 200 células por mm<sup>3</sup> o ambas condiciones.

Técnica de recogida de la información.

Los pacientes fueron incorporados a la investigación según fueron detectados los casos de PVV con PTAS. Fue obtenida la información de diagnósticos recientes realizados en el hospital a través del departamento de serologías del laboratorio de microbiología y que por tanto habían sido enviadas muestras de su sangre al Laboratorio de investigaciones del sida (LISIDA) para su estudio y confirmación, tanto de casos ingresados o de la atención ambulatoria. Todos los casos diagnosticados en el hospital fueron analizados para ver si cumplían los criterios de PTAS. Los casos que cumplían los criterios de PVV con PTAS fueron contactados por el investigador principal ya sea al acudir a la sala de ingreso hospitalario o al contactar al médico de asistencia que indicó el estudio serológico del VIH que resultó positivo y fueron citados o entrevistados directamente según fue el caso para iniciar la obtención de los datos a ser recolectados a través de la planilla de recolección de datos (ver anexo 3) para lo que se siguió las instrucciones para su llenado (ver anexo 4). Los casos de PVV con PTAS con diagnóstico previo conocido pudieron no sólo ser detectados a través de ingresos en el hospital por algún otro motivo, sino porque acudieron a la consulta del protocolo de atención a personas con retrovirocrosis humanas del Hospital "Hermanos Ameijeiras" para reiniciar atención médica.

Por cada PVV con PTAS que se incluyó en el estudio fue seleccionada una PVV sin PTAS que cumplía todos los criterios de inclusión en el estudio y seleccionada por el método de aleatorización ya expuesto.

Todos ellos fueron atendidos en una consulta médica (la del protocolo de atención a personas con retrovirocrosis humanas), para recoger los datos clínicos del interrogatorio, realizar las mediciones antropométricas, la medición de la composición corporal por AIB tetrapolar e

indicarles el estudio ultrasonográfico de la grasa abdominal. A todos, se les realizó una extracción de una muestra de sangre para la determinación de la CV y el CLTCD4+.

El investigador principal fue el responsable del llenado de la documentación a lo largo de todo el estudio, con el máximo de calidad y fidelidad de la información. Toda la información fue revisada y clasificada por dos revisores para ser sometida después a las distintas etapas de análisis estadísticos.

Descripción de las técnicas y procedimientos más importantes.

**1. Determinación de la CV plasmática:**

La CV plasmática se determinó mediante el empleo de la tecnología Cobas Ampliprep/Cobas Taqman HIV-1 Test<sup>(21)</sup> (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Los resultados de la CV se expresaron en cop/μl y log/μl.

**2. Conteo de subpoblaciones linfocitarias:**

Las determinaciones del CLTCD4+ se realizaron por citometría de flujo<sup>(22)</sup> con equipo BD Facspresto<sup>TM(23)</sup>.

**3. Mediciones Antropométricas:**

**a. Circunferencias:**

**i. Circunferencia (cintura) abdominal:**

El paciente debió adoptar la Posición Antropométrica de Atención (PAA), que es la postura que debe tomar el paciente en la estación de pie, y que se caracteriza por adoptar la posición de "Firmes", con los talones unidos, y en contacto con la pared. Los bordes mediales de los pies debieron estar separados por un ángulo de 45-60° y la parte posterior de la cabeza, las escápulas y los glúteos debieron estar en el mismo plano vertical y en contacto con la pared. El peso del cuerpo debió estar distribuido de igual forma entre ambas piernas y los brazos debieron colgar libremente a ambos lados del cuerpo. La cabeza debió colocarse según el Plano Horizontal de Franckfurt, la cual se determina mediante una línea imaginaria que una el borde superior del meato auditivo externo con el borde inferior de la órbita. Este plano debe ser paralelo al plano de sustentación del paciente cuando éste adoptó la postura de pie o de sentado. Posteriormente se pasó a la medición de la cintura abdominal. Se identificó la décima costilla y se realizó una marca. Posteriormente se identificó y marcó la cresta ilíaca. Se midió con la cinta métrica entre ambas marcas. Se determinó el punto medio y se arrolló la cinta métrica alrededor del punto medio, de

manera que el cero de la cinta quedó frente al examinador. La cinta debió tocar la piel, pero sin comprimir los tejidos. Se registró la circunferencia de la cintura en centímetros<sup>(24)</sup>.

ii. Circunferencia trocantérica o de la Cadera:

Fue determinada como el diámetro detectado entre los trocánteres femorales mayores. Con el paciente en la PAA, se arrolló la cinta métrica alrededor de la cadera y se buscó la parte más prominente de los glúteos y con el cero de la cinta frente al examinador. La cinta debió tocar la piel, pero sin comprimir los tejidos. Se registró la circunferencia de la cadera en centímetros<sup>(24)</sup>.

b. Medición de los pliegues cutáneos:

Se utilizó una pinza de medición de pliegues cutáneos (plicómetro) de marca Prime® modelo Harpenden Scientific. El paciente debió adoptar la PAA. Con los dedos índice y pulgar de una mano, el examinador elevó una doble capa de piel y grasa subcutánea (“pellizco”) en los puntos anatómicos de medición en el cuerpo del paciente, a una altura que aseguró una separación entre los dedos del examinador y las ramas del calibrador, y que no se afectase el valor de la medición. Se evitó el tejido muscular subyacente. El pliegue se elevó de manera tal que los lados externos del “pellizco” se dispusieron paralelamente. El eje vertical del pliegue debió ser perpendicular a la superficie de la piel en el punto anatómico. Además, su eje longitudinal debió ser paralelo a las líneas de clivaje natural de la piel. El pliegue cutáneo se mantuvo elevado hasta que se completó la medición.

Con la otra mano, el examinador colocó las ramas del calibrador de pliegues sobre la piel, de forma tal que el espesor del pliegue fue medido perpendicularmente al eje longitudinal. La lectura se realizó durante 2 - 3 segundos, después de haber liberado al instrumento para que ejerciera su propia presión sobre las ramas. Se realizaron dos lecturas del pliegue. Para ello, se retiró el calibrador, y se repitió el proceder nuevamente después de aguardar 5 minutos. Se tomó como medida definitiva el promedio de las dos lecturas realizadas<sup>(16, 24)</sup>. Fueron informados todos en milímetros.

i. Pliegue Tricipital:

El brazo no dominante debió colgar libremente en supinación. Se midió el pliegue sobre el músculo tríceps, en la cara posterior del brazo, verticalmente, en el punto mesobraquial que debió haber sido en forma previa identificado y marcado<sup>(24)</sup>.

ii. Pliegue Subescapular:

El examinador se ubicó de frente a la espalda del paciente. Se localizó y marcó el extremo del ángulo inferior de la escápula. Se tomó una doble capa de piel y tejido subcutáneo en un ángulo de (aproximadamente) 45° con el plano vertical, para lo que se debe seguir la línea de clivaje natural de la piel de la espalda del paciente<sup>(24)</sup>.

iii. Pliegue Suprailíaco:

El observador se ubicó de frente al lado derecho del paciente. Éste debió mantener el brazo derecho levantado. El observador palpó la cresta ilíaca y marcó el punto somatométrico de intersección de la cresta ilíaca con la línea axilar media. Tomó una doble capa de piel a nivel del punto somatométrico identificado y marcado, para lo que se debe seguir la línea de clivaje natural de la piel<sup>(24)</sup>.

**4. Ultrasonografía abdominal.**

A todos los pacientes se les realizó un estudio ultrasonográfico abdominal, para el cual se utilizó un equipo de ultrasonido de modo B Aloka Alfa 5<sup>(25)</sup> con el empleo de un transductor de 3,5 MHz lineal. Los pacientes fueron estudiados en posición supina, en una habitación semioscura. La medición se realizó en la región inmediatamente superior a la cicatriz umbilical, en la línea xifoumbilical<sup>(15)</sup>. Se midió al tejido graso subcutáneo a través de la longitud medida entre la piel y la cara externa del músculo recto abdominal, y el grosor del tejido graso intraabdominal entre la cara interna del músculo recto abdominal y la pared posterior de la aorta<sup>(15)</sup>.

**5. Análisis de AIB<sup>(26)</sup>.**

Fue realizado con equipo Omron Modelo HBF-514C<sup>(17)</sup>. Para ello fueron seguidas las instrucciones para su utilización por el fabricante<sup>(17)</sup>. El paciente no debió ingerir alimentos por 4 horas antes de la realización de la prueba y abstenerse de ingerir bebidas alcohólicas por 12 horas. Además, se le solicitó no realizar ejercicios fuertes o sesiones de sauna en las 8 horas previas al procedimiento. Durante la realización del mismo se removieron todas las prendas, y la piel debió encontrarse seca. La habitación no tuvo variaciones en la temperatura ambiente.

Técnicas de procesamiento.

El procesamiento de la información se realizó por el investigador a cargo del estudio con ayuda de un bioestadístico, para lo cual se utilizaron las planillas de recolección de datos de los pacientes (Anexo 3). Con la información acopiada se confeccionó una base de datos en formato Excel de Microsoft Office 2013, que posteriormente se exportó al sistema SPSS versión 21.0 para su análisis.

## Análisis estadístico.

La información sobre variables cualitativas se resumió con números absolutos y porcentajes y la de las cuantitativas con la media y su desviación estándar (DE), en caso de no existir distribución normal de algunas variables cuantitativa se utilizó la mediana con el rango intercuartílico (RI).

La comparación de proporciones según variables cualitativas se realizó con la prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección por continuidad y de existir 25% o más de frecuencias esperadas menores que 5, se empleó la prueba exacta de Fisher. La comparación de medias entre dos muestras independientes se realizó con la prueba U de Mann-Whitney.

Se realizó un análisis de varianza multivariado (MANOVA), la variable independiente cualitativa fue el tipo de paciente (PVV con PTAS o PVV sin PTAS) y las variables dependientes todas cuantitativas fueron obesidad abdominal, tejido graso subcutáneo, tejido graso intrabdominal, relación grasa intrabdominal - grasa subcutánea, por ciento de grasa corporal por pliegues cutáneos, circunferencia abdominal, circunferencia trocánterica, relación cintura/cadera, pliegue subescapular y pliegue suprailíaco. Esta técnica estadística permite en este caso, verificar si existe relación entre una cualitativa (independiente o explicativa) y un grupo de variables cuantitativas dependientes de respuesta. Si el valor de probabilidad asociado al estadígrafo multivariado (Traza de Pillai) es menor que 0,05, se puede confirmar que existe un efecto del factor tipo de pacientes, es decir que hay una asociación entre el tipo de pacientes y al menos una variable dependiente, de lo contrario no se puede corroborar.

En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación por debajo de 0,05.

## Consideraciones Éticas.

La investigación fue aprobado por el Comité de Ética y el Consejo Científico del hospital. Se realizó de acuerdo a los Principios de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, con el ánimo de beneficencia y nunca maleficencia.

Bajo ningún concepto se reveló la identidad de los pacientes en ningún foro científico o publicación. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los enfermos.

## Resultados

### Características basales de los pacientes

En la tabla 2 se pueden ver las características basales de los pacientes. Del total de 30 casos incluidos en el estudio, 15 (50,0%) eran PVV con PTAS y 15 (50,0%) eran pacientes con

diagnóstico reciente de la infección en estadios tempranos o casos de seguimiento en TARVc. Ninguno había cumplido tratamiento con IPs. El 80,0% (24 pacientes) eran del sexo masculino. La edad media de todos los pacientes fue de  $41,9 \pm 12,7$  años, sin diferencias entre los grupos. El CLTCD4+ y la CV se comportaron de acuerdo con los criterios diagnósticos que definen a ambos grupos. Las PVV sin PTAS tuvieron niveles significativamente mayores de CLTCD4+ ( $498,8 \pm 179,8$  céls/ $\mu$ L) y menores de CV ( $4796,9 \pm 13878,9$  cop/ $\mu$ L) que los de las PVV con PTAS (CLTCD4+:  $180,1 \pm 117,1$  céls/ $\mu$ L y CV:  $277340,0 \pm 294291,5$  cop/ $\mu$ L).

Tabla 2: Características de los pacientes y descripción de su perfil inmunológico.

	Todas las PVV	PVV con PTAS	PVV sin PTAS	Valor de <i>p</i>
Nº total de casos	30 (100)	15 (50)	15 (50)	-
TARVc anclado en IP (# -%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Edad (en años cumplidos) (media [DE])	41,9 [12,7]	40,2 [10,3]	43,6 [14,9]	0,567 <sup>a</sup>
Sexo masculino (# y%)	24 (80,0)	11 (73,3)	13 (86,7)	0,651 <sup>b</sup>
CLTCD4+ en la inclusión en el estudio (cél/s/μL) (media [DE])	339,4 [220,2]	180,1 [117,1]	498,8 [179,8]	<0,001a
Carga Viral en la inclusión en el estudio (cop/μL) (media [DE])	141068,4 [247212,0]	277340,0 [294291,5]	4796,9 [13878,9]	<0,001a

DE: desviación estándar. <sup>a</sup> Prueba U de Mann-Whitney <sup>b</sup> Prueba exacta de Fisher. Datos obtenidos de las planillas de recolección de datos.

Alteraciones del tejido adiposo.

En la tabla 3 se abordan los indicadores de obesidad abdominal. Todos los parámetros mostraron cifras elevadas. La mediana de la circunferencia abdominal en toda la muestra fue de 82,5/14,0 cm y fue discretamente superior, pero sin significación estadística en el grupo sin PTAS (85,0/RI: 17,5 cm vs 77,0/RI: 17,0 cm). No resultó diferente el número mayor de pacientes en ese mismo grupo, con valores incrementados de esta medición (6 – 40% vs 2 - 13,3%) para un total de 8 pacientes (14,0%) de toda la muestra. Asimismo, no hubo diferencia significativa en la circunferencia trocantérica ligeramente mayor en esos pacientes (media de 89,6 ± 8,9 cm vs 84,5 ± 5,3 cm) con un valor de 87,1 ± 7.7 cm en todos los pacientes. De similar forma se comportó el número de pacientes con incremento de esa medición antropométrica (6 - 40,0% vs 4 - 26,7% total: 10 - 33,3%).

La mediana de la relación cintura-caderas en todos los casos fue de 0,96/RI: 0,06 y fue casi idéntica en los dos grupos: 0,96/RI: 0,13 en las PVV con PTAS y 0,96/RI: 0,09 en las PVV sin PTAS. El número total de casos con valores incrementados de la relación cintura-caderas fue notablemente elevado (25 - 83,3%) y no tuvo una diferencia significativa entre los grupos, con 12 pacientes (80,0%) en las PVV con PTAS y 13 (86,7%) en las que no la tenían.

Sin embargo, la medición del pliegue subcutáneo subescapular si fue significativamente mayor en las PVV sin PTAS con valores de 12,0 ± 5,0 mm en el total de los pacientes, 9,2 ± 2,7 mm en las PVV con PTAS y 14,8 ± 7,9 mm en las PVV sin PTAS (p=0,008). El pliegue supraespinoso no mostró diferencias y fue respectivamente de 10,6 ± 5,8 mm, 8,6 ± 4,1 mm, y 12,6 ± 6,7 mm. Ambos mostraron valores elevados.

Finalmente, cumplieron criterios de obesidad abdominal un elevado número de casos, con un total de 7 pacientes (23,3%) sin diferencias significativas entre los grupos (2 pacientes - 13,3% en los que tenía PTAS y 5 casos - 33,3% en los que no).

Tabla 3: Indicadores de obesidad abdominal en PVV.

Indicador de obesidad abdominal	Todas las PVV	PVV con PTAS	PVV sin PTAS	Valor de <i>p</i>
Circunferencia abdominal (cm) (mediana/RI)	82,5/14,0	77,0/17,0	85,0/17,5	0,126 <sup>d</sup>
Circunferencia abdominal incrementada <sup>a</sup> (n -%)	8 (26,7)	2 (13,3)	6 (40)	0,215 <sup>e</sup>
Circunferencia trocantérica (cintura pélvica o de caderas) (cm) (media [DE])	87,1 [7,7]	84,5 [5,3]	89,6 [8,9]	0,089 <sup>e</sup>
Circunferencia trocantérica incrementada <sup>b</sup> (cintura pélvica o de caderas) (n -%)	10 (33,3)	4 (26,7)	6 (40,0)	0,699 <sup>f</sup>
Relación cintura-caderas (mediana/RI)	0,96/0,06	0,96/0,13	0,96/0,09	0,267 <sup>d</sup>
Relación cintura-caderas incrementada <sup>c</sup> (n -%)	25 (83,3)	12 (80,0)	13 (86,7)	1,000 <sup>e</sup>
Pliegue cutáneo subescapular (mm) (media [DE])	12,0 [5,0]	9,2 [2,7]	14,8 [7,9]	0,008 <sup>d</sup>
Pliegue cutáneo supraíliaco (mm) (media [DE])	10,6 [5,8]	8,6 [4,1]	12,6 [6,7]	0,098 <sup>d</sup>
Obesidad abdominal (n -%)	7 (23,3)	2 (13,3)	5 (33,3)	0,390 <sup>e</sup>

DE: desviación estándar, RI: rango intercuantil. <sup>a</sup> Circunferencia abdominal incrementada: Hombres:  $\geq 90$  cm, Mujeres:  $\geq 80$  cm. <sup>b</sup> Circunferencia trocantérica incrementada: Hombres:  $\geq 94$  cm, Mujeres:  $\geq 80$  cm. <sup>c</sup> Relación cintura-caderas incrementada: Hombres: 0,9 y Mujeres: 0,85. DE: desviación estándar. <sup>d</sup>: Prueba U de Mann-Whitney, <sup>e</sup>: Prueba exacta de Fisher, <sup>f</sup>: Prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección por continuidad. Datos obtenidos de las planillas de recolección de datos.

En la tabla 4 se exponen los indicadores de TAV. El grosor del tejido graso subcutáneo abdominal tuvo una media de  $13 \pm 3,7$  mm en la muestra total y fue muy similar en ambos grupos. Sin embargo, el grosor del tejido graso intrabdominal mostró una media por encima del valor de normalidad (70 mm) en toda la muestra:  $75,7 \pm 18,7$ , inferior al valor superior de la normalidad en las PVV con PTAS:  $68,8 \pm 20,8$  mm y muy superior a estos valores:  $82,6 \pm 13,8$  mm en las PVV sin PTAS. A pesar de que esta diferencia no fue significativa ( $p=0,061$ ), este valor si estuvo bastante cercano al valor de significación ( $p=0,05$ ).

El número de casos con incremento del grosor del tejido graso intraabdominal en toda la muestra fue muy elevado: 19 pacientes (63,3%) y tuvo un significativamente mayor ( $p=0,023$ ) número de casos: 13 (43,3%) en las PVV sin PTAS que las que sí tenían PTAS: 6 casos (20,0%). Esto se comportó de igual manera en la relación de grasa intraabdominal/grasa subcutánea abdominal, que mostró una media de  $6,2 \pm 2,1$  en toda la serie de casos y cercano al nivel de significación para ser superior ( $p=0,05$ ) en los pacientes sin PTAS: ( $6,6 \pm 1,6$ ) que en los que la tenían ( $5,8 \pm 2,5$ ). Sin embargo, el número de casos con relación grasa intraabdominal/subcutánea abdominal incrementada ocurrió en la casi totalidad de los casos (29 de 30 – 96,7%), pero no tuvo

diferencias entre los dos grupos: 14 casos (93,3%) en los pacientes con PTAS y 15 (100,0%) en el otro.

Tabla 4: Indicadores de TAV en PVV.

Indicador de tejido adiposo visceral	Todas las PVV	PVV con PTAS	PVV sin PTAS	Valor de <i>p</i>
Grosor del tejido graso subcutáneo abdominal (mm) (media [DE])	13 [3,7]	12,8 [3,5]	13,2 [3,9]	0,775 <sup>c</sup>
Grosor del tejido graso intraabdominal (mm) (media [DE])	75,7 [18,7]	68,8 [20,8]	82,6 [13,8]	0,061 <sup>c</sup>
Grosor del tejido graso intraabdominal incrementado <sup>a</sup> (n -%)	19 (63,3)	6 (20,0)	13 (43,3)	<b>0,023<sup>d</sup></b>
Relación grasa intraabdominal/subcutánea abdominal (media [DE])	6,2 [2,1]	5,8 [2,5]	6,6 [1,6]	0,050 <sup>c</sup>
Relación grasa intraabdominal/subcutánea abdominal incrementada <sup>b</sup> (n -%)	29 (96,7)	14 (93,3)	15 (100,0)	1,000 <sup>c</sup>

DE: desviación estándar. <sup>a</sup> Grosor del tejido graso intraabdominal incrementado: > 70 mm. <sup>b</sup> Relación grasa intraabdominal/subcutánea abdominal incrementada: > 2,5. <sup>c</sup> Prueba U de Mann-Whitney, <sup>d</sup> Prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección por continuidad, <sup>e</sup> Prueba exacta de Fisher. Datos obtenidos de las planillas de recolección de datos.

En la tabla 5 se aborda la composición corporal. Ninguno de los indicadores mostró diferencias significativas entre los dos grupos. La media de la grasa corporal por AIB mostró valores elevados y fue respectivamente de  $22,0 \pm 8,1\%$ ,  $20 \pm 5,4\%$  y  $23,7 \pm 9,7\%$  en todos los casos, las PVV con PTAS y en PVV sin PTAS. El número de casos con incremento de la grasa corporal por AIB fue de 11 (39,3%), 3 (23,1%) y 8 (53,3%) respectivamente en los mismos grupos de pacientes.

El índice de grasa visceral por AIB mostró medias normales en los tres grupos:  $6,3 \pm 3,4$  en todos los casos,  $5,2 \pm 2,0$  en los casos con PTAS y  $7,2 \pm 4,1$  en los que no la tenían. Este parámetro se encontró incrementado respectivamente en 4 (14,3%), 1 (7,7%) y 3 pacientes (20,0%). Y finalmente, la grasa corporal por la medición de pliegues cutáneos mostró una media de  $18,5 \pm 6,7\%$ ,  $16,6 \pm 6,5\%$  y  $20,5 \pm 6,6\%$  en los tres respectivos grupos.

Tabla 5: Composición corporal en PVV.

Indicadores de composición corporal en PVV.	Todas las PVV (n=28)	PVV con PTAS (n=13)	PVV sin PTAS (n=15)	Valor de p
Grasa corporal por bioimpedancia bioeléctrica (%) (media [DE])	22,0 [8,1]	20 [5,4]	23,7 [9,7]	0,170 <sup>c</sup>
Grasa corporal por bioimpedancia bioeléctrica incrementada <sup>a</sup> (n -%)	11 (39,3)	3 (23,1)	8 (53,3)	0,130 <sup>d</sup>
Índice de grasa visceral por bioimpedancia bioeléctrica (media [DE])	6,3 [3,4]	5,2 [2,0]	7,2 [4,1]	0,254 <sup>c</sup>
Índice de grasa visceral por bioimpedancia bioeléctrica incrementada <sup>b</sup> (n -%)	4 (14,3)	1 (7,7)	3 (20,0)	0,598 <sup>e</sup>
Grasa corporal por la medición de pliegues cutáneos (%) (media [DE])	18,5 [6,7]	16,6 [6,5]	20,5 [6,6]	0,174 <sup>c</sup>

DE: desviación estándar, RI: rango intercuantil. <sup>a</sup> Grasa corporal por bioimpedancia bioeléctrica incrementada: valores normales para el sexo y la edad suministrados en el manual instructivo del equipo. <sup>b</sup> Índice de grasa visceral por bioimpedancia bioeléctrica incrementada: normal:  $\leq 9$ , incrementada: alto:  $\geq 10$  y  $\leq 14$  y muy alto:  $\geq 15$ . <sup>c</sup> Prueba U de Mann-Whitney, <sup>d</sup> Prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección por continuidad, <sup>e</sup> Prueba exacta de Fisher Datos obtenidos de las planillas de recolección de datos.

El valor de probabilidad asociado al estadístico multivariado Traza de Pillai del análisis de varianza multivariado (MANOVA) fue de 0,376, por tanto no se pudo demostrar que existiera un efecto o relación entre, la variable independiente o explicativa tipo de paciente (PVV con PTAS o PVV sin PTAS) y las variables cuantitativas dependientes o de respuesta: obesidad abdominal, tejido graso subcutáneo, tejido graso intrabdominal, relación grasa intrabdominal - grasa subcutánea, por ciento de grasa corporal por pliegues cutáneos, circunferencia abdominal, circunferencia trocantérica, relación cintura/cadera, pliegue subescapular y pliegue suprailíaco.

## Discusión

La fortaleza de este trabajo radica en la comparación de grupos en los que deben diferir ostensiblemente la incidencia y magnitud de los mecanismos fisiopatológicos generadores de aterosclerosis. La principal limitación de este trabajo es el número pequeño de casos reclutados. Esto está determinado primero que todo, por la incidencia de la pandemia de la Covid-19 que provocó una reducción de los ingresos hospitalarios de pacientes y de la atención por consulta externa de estos enfermos. Pero el mayor peso en estas razones radica en la frecuencia relativamente baja de presentación de la PTAS en la práctica clínica, a pesar de ser un fenómeno frecuente en el diagnóstico de nuevas infecciones por el VIH. Ejemplifica esto el trabajo cubano publicado en el año 2007 en el que se analizaron todos los casos diagnosticados en el país entre enero del 2003 y diciembre del 2004, que presentaran ya en ese momento una EOMS y el total de casos para esos dos años fue de 63 casos<sup>(27)</sup>. Esto acontece a pesar de que globalmente, hasta la mitad de las PVV no conocen su estado serológico<sup>(28)</sup> y hasta la mitad de las diagnosticadas se presentan a la atención de salud con EA y por tanto, con un CLTCD4+ < 200 céls/μL o un estadio III o IV de la OMS<sup>(11)</sup>. Sin embargo, Cuba mantiene la prevalencia más baja de la región del Caribe<sup>(29)</sup> y una de las más bajas del hemisferio occidental<sup>(20)</sup>.

Por lo tanto, el número de casos nuevos que se diagnostican por período de tiempo es bajo y la política de escrutinio ha permitido que cada año se realicen más de 2,5 millones de pruebas de VIH, lo que ha hecho que el 82,5% de las PVV conozcan su estado de VIH<sup>(20)</sup>. De esta forma queda un número bajo de personas por diagnosticar y uno aún menor de PVV con PTAS. Para lograr un escrutinio de un número superior de casos, se deberá realizar en un período mayor de tiempo.

Otra limitante del trabajo es que la conformación de los grupos se basó en condiciones que se entremezclan (estadios de la enfermedad y recibimiento de TARVc). Este diseño pudo sesgar los resultados, pues pueden haberse incluido pacientes con falla terapéutica que se encuentren ya en estadios inmuno-virológicos tardíos de la enfermedad y que por tanto se asemejen más en su condición a la de la PTAS y esto sesga los resultados. Este diseño se tomó ante la imposibilidad de tomar sólo pacientes en PTAS por su escaso número para el tiempo de reclutamiento de los mismos y de la imposibilidad de realizar determinaciones de CLTCD4+ y CV en forma amplia a los pacientes en TARVc para incluir sólo a pacientes con buen control virológico e inmunológico. Los autores reconocen que hubiese sido más conveniente comparar grupos de enfermos con PTAS vs diagnósticos precoces, y/o PVV sin PTAS que cumplieren

TARVc con control virológico por largo período de tiempo, pero el reclutamiento de este tipo de pacientes es muy difícil realizarlo en un periodo de tiempo relativamente corto. No obstante, el grupo de pacientes en TARVc unidos a los diagnósticos precoces, pudiese ser más homogéneo en cuanto a la limitación de los mecanismos inflamatorios.

Características basales de los pacientes.

El predominio del sexo masculino observado en este estudio guarda relación con la existencia de una mayor proporción de hombres con infección por VIH en Cuba que alcanza el 81%<sup>(20)</sup>. Así se ha reportado en cuatro estudios realizados en Cuba en los que predomina este sexo en pacientes con PTAS, con el 95,2%<sup>(27)</sup> 90,9%<sup>(30)</sup> 86,2%<sup>(31)</sup> y 70%<sup>(32)</sup> de los casos.

En un trabajo de mensuraciones antropométricas en PVV de Brasil el 64% de la muestra era del sexo masculino<sup>(15)</sup>. En un estudio realizado en Mozambique y Suazilandia, el 67,9% de los hombres tuvo un CLTCD4+ inferior a 350 céls/ $\mu$ L<sup>(33)</sup>. En Europa sucede igual. En uno realizado en Italia, el 71,2% de las PVV con PTAS eran masculinos<sup>(34)</sup>. En otra realizada en Georgia el 74,4% de los casos eran de ese sexo<sup>(35)</sup>. Por último, resulta útil mencionar que en pacientes con menos de 100 céls/ $\mu$ L en España el 79% de los casos era masculino<sup>(36)</sup>. Este predominio podría además, estar determinado al menos en parte por otros determinantes sociales, como los patrones conductuales de género y otros que tendrían que ser abordados en otros estudios.

La media de la edad es similar en ambos grupos y la de toda la muestra es de 41,9 años y esto está en consonancia con lo anterior en lo relacionado a las características de la epidemia en Cuba. En cinco años recientes, el grupo etario que más ha aportado pacientes de nuevo diagnóstico en este país es el de 40 a 49 años<sup>(20)</sup>. Similar fue lo reportado en uno de los trabajos cubanos. El 83,6% de la serie tenía más de 40 años de edad en el momento de la PTAS con EOMS y el 52,7% tenía más de 50 años<sup>(30)</sup>. En el grupo de PVV sin PTAS, hay una mayor proporción de casos de PVV en TARVc que llevan varios años ya en tratamiento y que por tanto tienen una edad superior a la media de la que tienen cuando se diagnostican los casos en el país. Esto constituye una razón adicional para que la mediana de la edad en ese grupo sea similar o ligeramente superior que la de las PVV con PTAS (43,6 años).

Algo similar se informó en la otra publicación cubana: el 47,8% de los casos de PVV con PTAS a forma de EA, tenía más de 40 años, aunque el grupo etario más afectado fue el de 30 a 39 años con el 36,5%<sup>(27)</sup>. Sin embargo, en un estudio con casos con PTAS con presencia de EOMS reclutados entre 1996 y 2008, se reporta predominio de la faja etaria de 20 a 29 años con un

32,8%<sup>(31)</sup>. Estas variaciones han ocurrido a lo largo de la epidemia. Este comportamiento en edades al diagnóstico ha variado en relación con períodos previos, en los que predominaban las edades más jóvenes<sup>(20)</sup>. En el ámbito internacional vemos una media de  $39,5 \pm 9,0$  años en el estudio brasileño<sup>(15)</sup>. Específicamente en reportes de series de PTAS, vemos que en un estudio italiano ya mencionado anteriormente la edad promedio fue de 46 años<sup>(34)</sup>, mientras que, en otro fue de 37,1 años<sup>(35)</sup> aun similar.

En general, cabe esperar que la edad del grupo de PVV con PTAS sea superior a la edad promedio del momento del diagnóstico de la epidemia en general, tanto a nivel global, como local. Esto es así, porque adquirieron la infección como promedio entre 8 y 10 años antes de su diagnóstico o su presentación a recibir atención médica, pues llegan en estadio avanzado de inmunodeficiencia, que son los estadios tardíos en la historia natural de la enfermedad. Además, esto pudiese estar influenciado por la tendencia al silencio del probable contagio esté influenciada con mayor fuerza en las personas que adquieren la enfermedad en edades más avanzadas, por condicionantes sociales de tipo laboral, familiar, comunitaria y otras que a su vez son las más damnificadas por el estigma, el prejuicio y la discriminación a que son sujetos estos individuos portadores de la infección. Independientemente de todo lo anterior, el grupo de PVV sin PTAS que incluye a pacientes con largo tiempo en TARVc y seguimiento de la infección, debe tener un promedio de la edad superior al del momento del diagnóstico de la epidemia en general.

Los valores más bajos de CLTCD4+ y más elevados de la CV en el grupo de pacientes en estadios tardíos de la enfermedad son lo esperado, pues forman parte de los criterios diagnósticos de la PTAS y los de nuevo diagnóstico que no presentan esta condición tienen valores opuestos a éstos. Los pacientes en TARVc deben tener carga viral suprimida y valores más elevados del CLTCD4+, por lo que estos resultados no tienen que ser discutidos. Su determinación de significación sólo valida la pertinencia de la muestra y de la clasificación de los grupos.

Alteraciones del tejido adiposo.

Resulta destacable la elevada proporción de casos y de los valores medios de casi todos los parámetros de incremento del tejido adiposo en la serie de PVV en este trabajo. La obesidad abdominal se presentó en 7 pacientes (23,3%) de toda la muestra. Así mismo, se detectaron valores elevados (cuantitativos y número de casos con incremento) de las circunferencias abdominal y trocantérica, la relación cintura-caderas y de los pliegues cutáneos subescapular y supraíliaco. En un estudio que se propuso proponer puntos de corte para las mediciones de

acumulo del tejido adiposo como predictores de ECV en pacientes en TARVc, encontró que las mejores fueron las medidas de obesidad central, como la cintura abdominal y propone que los puntos de cortes sean de 87,75 cm en los hombres y 90,5 cm en las mujeres<sup>(37)</sup>. Estos puntos difieren de los utilizados en este trabajo. Esta medida propuesta es inferior a la utilizada para los hombre y superior en el caso de las mujeres, lo que pudiese explicar la ausencia de diferencias entre los grupos.

Pero entre ellos resulta llamativo el número total de casos con valores incrementados de la relación cintura-caderas (25 - 83,3%). A pesar de no mostrar diferencias entre los grupos, esto refleja la elevada acumulación central de tejido adiposo. En el trabajo de proposición de valores de corte de las diferentes mensuraciones como predictores de ECV, se encontró esta relación entre las mejores para definirlos, con un valor de 0,93 para los hombres y 0,90 para las mujeres<sup>(38)</sup>, que son ligeramente superiores a los utilizados en este trabajo, lo que pudiese dar explicación de una posible sobrevaloración de esta mensuración en estos pacientes. Un estudio en mujeres africanas mostró una media de este índice de 0,82 en las que no estaban en TARVc, 0,85 en las que tenían TARVc sin IPs y 0,87 en las que tenían TARVc con IPs<sup>(39)</sup>.

El pliegue subescapular mostró diferencias entre los grupos, a pesar de que no fueron tan elevados sus valores. Pero sus valores fueron coherentes con lo reportado en otros estudios. En un estudio realizado en Sudáfrica, se encontró una media de 14,5 mm en mujeres sin TARVc, 18,3 mm en las que llevaban TARVc sin IPs y 23 mm en las que sí<sup>(39)</sup>. En un estudio en pacientes en TARVc se encontró valores de 18,8 mm en hombres y 23,4 mm en mujeres. En este trabajo el grosor del pliegue subcutáneo se encontró dentro del modelo encontrado con mayor valor para diagnosticar la lipodistrofia en PVV en TARVc<sup>(40)</sup>.

En otro trabajo se encontró una media de 15,96 mm en PVV en TARVc y fue utilizado en las ecuaciones que mostraron significación para diagnosticar lipodistrofia a través de la fórmula para determinar la masa libre de grasa<sup>(41)</sup>. Todos estos datos le dan soporte al valor que presenta la medición del grosor del pliegue subescapular para la detección de la acumulación de la grasa central para el diagnóstico de la lipodistrofia y para la determinación del riesgo vascular.

Hubo además valores elevados de los marcadores del TAV y de la composición corporal. Estuvieron importantemente elevados el grosor del tejido graso intraabdominal incrementado, la relación grasa intraabdominal/subcutánea abdominal y la relación grasa intraabdominal/subcutánea abdominal incrementada. Esta última se detectó en casi la totalidad de los casos (29 - 96,7%), por lo cual podría constituir un marcador importante de las anormalidades del TAV en PVV, para lo que se necesitarían otros estudios de validación con

significación pronóstica. Particularmente resultaron altos los valores de la grasa intrabdominal, que resultaron superiores a los reportados en un trabajo previo en el que se reporta valores medios de  $66.9 \pm 20,6$  mm en todos los casos,  $60,4 \pm 17,7$  mm en los pacientes sin TARVc y  $68,9 \pm 21,1$  mm en los casos en TARVc. Se encontró además, que la TARVc está asociada a mediciones incrementadas de adiposidad visceral y a su vez, correlación fuerte entre ésta y la presencia de factores de riesgo de ECV tales como un perfil lipídico aterogénico e insulinoresistencia<sup>(13)</sup>.

Además, resultaron incrementados (cuantitativos y número de casos con incremento) la grasa corporal por AIB, el índice de grasa visceral por AIB y la grasa corporal por la medición de pliegues cutáneos. Particularmente resultó notable la grasa corporal por AIB incrementada (11 casos - 39,3%) en toda la serie, 3 pacientes (23,1%) en PVV con PTAS y 8 - 53,3% en las PVV sin PTAS.

Desde los inicios de la aparición del TARVc se describió el aumento del peso corporal en los pacientes tras el comienzo de su tratamiento. Incluso un incremento de la frecuencia de obesidad<sup>(42)</sup>. En un trabajo realizado en 14084 pacientes de 17 cohortes de los Estados Unidos de Norteamérica, con composición basal similar a la de este trabajo (83% masculinos, edad media de 40 años), se detectó un incremento de la prevalencia de la obesidad post-inicio de la TARVc de un 9% a un 18%<sup>(43-45)</sup>. Esto es lo esperable en el grupo de PVV que incluye a los que se encuentran en TARVc. En este grupo (PVV sin PTAS) la frecuencia de obesidad abdominal fue de un 33,3%, que no fue significativamente superior a la presentación de este parámetro en el grupo de PVV con PTAS (13,3%).

Esto podría ser debido al pequeño número de casos que se pudo reclutar para el estudio, aunque podría deberse a otros factores como la afectación nutricional que suelen tener estos pacientes por factores sociales y circunstanciales como la incidencia de la pandemia y del consecuente deterioro de las condiciones económicas en el país y el mundo. Se ha descrito que los pacientes que reciben suplemento nutricional junto con la administración de la TARVc tienen mayor porcentaje medio de cambio en el peso corporal, mayor incremento del índice de masa corporal (IMC), mayor por ciento medio de masa libre de grasa, del agua corporal total y del agua intracelular comparados con controles sin suplementos<sup>(46)</sup>. Este fenómeno de valores elevados sin diferencias entre los grupos, se comportó igual para todos los parámetros antropométricos que se utilizaron para definir la presencia de obesidad abdominal, así como para todos los Indicadores de composición corporal abordados.

Muy similar a estos resultados es lo reportado en una comparación de PVV con y sin TARVc. No se encontró diferencias en el peso corporal, el IMC, las circunferencias abdominal y trocánterica, ni en los pliegues cutáneos tricópitaval, bicópitaval, subescapular y suprailíaco, así como del por ciento de grasa corporal calculado por pliegues cutáneos. Sólo se encontró una mayor relación cintura-caderas en el grupo en TARVc<sup>(15)</sup>. En ese mismo trabajo se reportó ausencia de diferencias entre esos mismos grupos para la medición del por ciento de grasa corporal medido por bioimpedanciometría bioeléctrica. La confirmación en este trabajo de esta ausencia de diferencias en estos parámetros antropométricos adquiere mayor valor pues compara dos grupos con mayor grado de diferencias en los mecanismos de génesis de las alteraciones del tejido adiposo, al incluirse PVV con PTAS, así como por haberse realizado ambos estudios en la misma región geográfica, con similitud en la composición étnica y antropométrica.

En la mayoría de los estudios transversales se comparan a PVV en TARVc con pacientes con o sin lipodistrofia o con o sin uso de IPs. Otros estudios compararon PVV en TARVc con individuos sanos. En este estudio, optamos por comparar pacientes con y sin PTAS para evaluar el impacto del efecto viral e inflamatorio crónico en las mensuraciones del tejido adiposo. La ausencia de homogeneidad en el grupo de PVV sin PTAS resta fortaleza a la comparación del efecto de la TARVc, pero la ausencia de pacientes en uso de IPs habla a favor de que las diferencias detectadas y que muestren mayor nivel de tejido adiposo en las personas sin PTAS, sean interpretadas como debidas al uso de los antirretrovirales, aun sin el uso de los IPs. Pero sería posible que se debiera a la falta de evolución a estadios tardíos de la enfermedad.

Sin embargo, esto sería contradictorio con el hecho de que en esos estadios tardíos es donde predomina el estado proinflamatorio que se caracteriza por la liberación crónica estable de citoquinas proinflamatorias que causan la redistribución del tejido adiposo<sup>(3)</sup>. Para su esclarecimiento, se requieren estudios que comparen a PVV con PTAS con grupos homogéneos de PVV en TARVc con control virológico e inmunológico prolongados, así como con PVV de reciente diagnóstico en estadios tempranos sin haber iniciado TARVc.

En el análisis del TAV, abordado en este estudio mediante la medición del grosor del tejido adiposo intrabdominal a través del estudio ultrasonográfico y de la relación grasa intraabdominal/subcutánea abdominal, se ha descrito que en las PVV hay incremento progresivo del TAV abdominal con disminución de la grasa subcutánea abdominal<sup>(42)</sup>. En esta investigación resulta notable la magnitud del grosor del tejido graso intraabdominal. La media de toda la muestra

fue de  $75,7 \pm 18,7$  mm, en las PVV con PTAS fue de  $68,8 \pm 20,8$  mm y en las PVV sin PTAS de  $82,6 \pm 13,8$  mm.

Son cifras similares o incluso ligeramente superiores a las reportadas en publicaciones previas. En un estudio de Brasil con medición ultrasonográfica, fueron de  $66.9 \pm 20,6$  mm,  $60.4 \pm 17.7$  mm y  $68.9 \pm 21.1$  mm en toda la muestra, las PVV sin TARVc y las PVV con TARVc respectivamente<sup>(13)</sup>. En el estudio ACTG A5260s, el TAV medido por tomografía axial computarizada fue de  $72,9$  cm<sup>2</sup> en estado basal y hubo una ganancia del 25,8% después de 96 semanas de tratamiento<sup>(47)</sup>. Esto valida los hallazgos de este trabajo y confirma los hallazgos previos de este fenómeno en los seropositivos al VIH. Tanto antes de iniciar la TARVc como la ganancia que ocurre después del inicio del mismo. Pero la preponderancia del fenómeno en el grupo de PVV sin PTAS refuerza al criterio prevaleciente previamente de que los cambios anormales morfológicos del tejido adiposo que constituyen FRECV inducidos por la TARVc son mayores que los ejercidos por la propia infección por el VIH en PVV con PTAS que no hayan recibido TARVc, independientemente del uso de IPs.

Esta afirmación adquiere mayor relevancia al analizar el grosor del TAV abdominal incrementado que alcanza al 63,3% de todos los pacientes, al 20% de las PVV con PTAS y al 43,3% de las PVV sin PTAS, lo cual mostró significación. El significado pronóstico de este fenómeno es relevante, porque el TAV incrementado en estos pacientes está asociado a inflamación sistémica y adiposa, resistencia a la insulina, dislipidemia e incremento del estrés oxidativo. Al mismo tiempo, este tejido constituye un reservorio potencial para el VIH, que lleva al reclutamiento de linfocitos T y macrófagos, lo que altera la diferenciación del adipocito. El incremento del TAV en al menos un 5% en las PVV, se ha asociado con un riesgo incrementado de desarrollar síndrome metabólico e incremento de la mortalidad a corto término<sup>(42)</sup>.

Por último, caben mencionar dos estudios que demostraron mayor número de placas ateroscleróticas en PVV con incremento del TAV abdominal. En el primer trabajo se comparó a 597 PVV con 343 no infectadas en el que los seropositivos presentaron mayor cantidad de TAV abdominal y menores de TAS abdominal y del muslo en los que tuvieron un IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup>. Y este fenómeno se relacionó positivamente con la presencia de placas no calcificadas en arterias coronarias en la angiotomografía y el calcioscore coronarios<sup>(4)</sup>. En el segundo estudio se compararon 148 PVV con 68 personas no infectadas por el VIH sin enfermedad cardiovascular conocida y se encontró que el TAV abdominal incrementado se relacionó directamente con la presencia de placas ateroscleróticas coronarias por calcioscore y angiotomografía coronaria<sup>(48)</sup>.

En otro estudio se encontró un mayor índice de resistencia arterial intrarrenal en pacientes seropositivos con obesidad visceral abdominal que en los que no la tenían<sup>(49)</sup>.

## Conclusiones

Son frecuentes la obesidad abdominal, la composición corporal grasa y el acúmulo de la grasa visceral, con similitud en los dos grupos en casi todas las mensuraciones. La grasa visceral incrementada y el pliegue subescapular fueron superiores en los casos sin presentación tardía. El tratamiento antirretroviral parece tener mayor relevancia en la génesis de las alteraciones adiposas, independientemente del uso de inhibidores de proteasas.

## Bibliografía.

1. Feinstein MJ, Bahiru E, Achenbach C, et al. Patterns of cardiovascular mortality for HIV-infected adults in the United States: 1999 to 2013. *Am J Cardiol* 2016 [cited: 2022 Sept 15] (117):214-20 Available in: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.030>
2. De Socio GV, Pucci G, Baldelli F, Schillaci G. Observed versus predicted cardiovascular events and all-cause death in HIV infection: a longitudinal cohort study. *BMC infectious diseases*. 2017 [cited: 2022 Sept 15];17(1):414 Available in: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2510-x>
3. Stanley TL, Grinspoon SK. Body composition and metabolic changes in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2012 [cited: 2022 Sept 15];205 Suppl 3:S383-90 Available in: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis205>
4. Palella FJ, Jr., McKibben R, Post WS, Li X, Budoff M, Kingsley L, et al. Anatomic Fat Depots and Coronary Plaque Among Human Immunodeficiency Virus-Infected and Uninfected Men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Open forum infectious diseases*. 2016 [cited: 2022 Sept 15];3(2):ofw098 Available in: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw098>
5. Guimaraes MMM, Greco DB, Moreira AN, Guimaraes NS, Freire CMV, Rohlf BG, et al. Lipid accumulation product index in HIV-infected patients: a marker of cardiovascular risk. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2018 [cited: 2022 Sept 15];22(3):171-6 Available in: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.03.006>
6. Beires MT, Silva-Pinto A, Santos AC, Madureira AJ, Pereira J, Carvalho D, et al. Visceral adipose tissue and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients undergoing cART: a

prospective cohort study. BMC infectious diseases. 2018 [cited: 2022 Sept 15];18(1):32 Available in: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2884-9>

7. Sinha A, Feinstein M.J. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What, How, and Why. Canadian Journal of Cardiology. 2019 [cited: 2022 Sept 15] (35):270-9 Available in: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.11.029>

8. Antinori A CT, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, Girardi E, Johnson M, Kirk O, Lundgren J, Mocroft A, Monforte AdA, Phillips A, Raben D, Rockstroh JK, Sabin C, SönnernborgA, and de Wolf F. For the European Late Presenter Consensus working group. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. HIV medicine. 2011 [cited: 2022 Sept 15];12:61–4 Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2010.00857.x>

9. Selik. R.M MED, Branson. B, Owen. S. M, Whitmore. S, Hall. H. I. 2014 Revised surveillance case definition for HIV infection--United States. MMWR Recommendations and Reports. 2014 [cited: 2022 Sept 15];63(No. RR-3):1-10 Available in: [https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm?s\\_cid=rr6303a1\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm?s_cid=rr6303a1_w)

10. WHO. WHO Case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. 2007 [cited: 2022 Sept 15];Library Cataloguing-in-Publication Data. Available in: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43699>

11. WHO. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. July 2017 Geneva. Switzerland. World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [cited: 2022 Sept 15]:1-56 Available in: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en/>

12. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. Circulation. 2009 [cited: 2022 Sept 15];120(16):1640-5 Available in: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>

13. Guimaraes MM, de Oliveira AR, Jr., Penido MG, Queiroz LC, Goulart EM, Greco DB, et al. Ultrasonographic measurement of intra-abdominal fat thickness in HIV-infected patients treated or not with antiretroviral drugs and its correlation to lipid and glycemic profiles. Annals of nutrition & metabolism. 2007 [cited: 2022 Sept 15];51(1):35-41 Available in: <https://doi.org/10.1159/000100819>

14. WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. GENEVA, 8–11 December 2008. Department of Nutrition for Health and Development. 2011.

Geneva, Switzerland: [cited: 2022 Sept 15];Library Cataloguing-in-Publication Data. Available in: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/53079/retrieve>

15. Guimaraes MM, Greco DB, de OJAR, Penido MG, Machado LJ. [Corporal fat distribution and lipidic and glicemic profiles of HIV-infected patients]. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. 2007 [cited: 2022 Sept 15];51(1):42-51 Available in: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000100008>

16. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. The British journal of nutrition. 1974 [cited: 2022 Sept 15];32(1):77-97 Available in: <https://doi.org/10.1079/BJN19740060>

17. Balanza de control corporal Omron. Modelo HBF-514C. Manual de instrucciones 2014 [cited: 2022 Sept 15]:1-48 Available in: [www.omronhealthcare.la](http://www.omronhealthcare.la)

18. Lohman TG, Pollock ML, Slaughter MH, Brandon LJ, Boileau RA. Methodological factors and the prediction of body fat in female athletes. 1984 [cited: 2022 Sept 15];16(1):92-6 Available in: [https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/1984/01000/Methodological\\_factors\\_and\\_the\\_prediction\\_of\\_body.19.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/1984/01000/Methodological_factors_and_the_prediction_of_body.19.aspx)

19. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. Journal of the American Society of Echocardiography. 2008 [cited: 2022 Sept 15];21(2):93-111 Available in: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.011>

20. MINSAP. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH y las hepatitis 2019-2023. ISBN: 978-959-283-180-3. 2019 [cited: 2022 Sept 15];Resolución 56/2019(1):1-271 Available in: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjijePz79DqAhVKhOAKHQrZAJ4QFjAAegQIBhAB&url=http%3A%2F%2Flegislacion.sld.cu%2Findex.php%3FP%3DDownloadFile%26ld%3D682&usq=AOvVaw0\\_iQOyDBFk5G5f2QgAa5yK](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjijePz79DqAhVKhOAKHQrZAJ4QFjAAegQIBhAB&url=http%3A%2F%2Flegislacion.sld.cu%2Findex.php%3FP%3DDownloadFile%26ld%3D682&usq=AOvVaw0_iQOyDBFk5G5f2QgAa5yK)

21. COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0. 2020 [cited: 2022 Sept 15] Available in: <https://www.diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-ampliprep-cobas-taqman-hiv-1-test-v2-0.html>.

22. McKinnon KM. Flow Cytometry: An Overview. 2018 [cited: 2022 Sept 15];120(1):5.1.-5.1.11 Available in: <https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpim.40>
23. BD Biosciences. BD FACSPresto TM. A complete CD4 testing solution. . 2020 [cited: 2022 Sept 15] Available in: <https://www.bdbiosciences.com/en-us/instruments/clinical-instruments/clinical-cell-analyzers/facspresto>.
24. Hernandez AG. Tratado de nutricion / Nutrition Treatise: Nutricion Clinica / Clinical Nutrition. Editorial Médica Panamericana S.A.; 2010 [citado: 2022 Sept 15]. <https://booksmedicos.org/tratado-de-nutricion-angel-gil-hernandez/>
25. Aloka ProSound Alpha 5 SX. Sistema de Performance Premium. 2020 [cited: 2022 Sept 15] Available in: <http://www.hittecmmedical.com/112/ecografo-ALOKA-ProSound-Alpha-5.html>
26. Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Mesquita J, Correia F, Xerinda S, et al. Assessment of body fat composition disturbances by bioimpedance analysis in HIV-infected adults. Journal of endocrinological investigation. 2011 [cited: 2022 Sept 15];34(10):e321-e9 Available in: <https://doi.org/10.3275/7841>
27. Oropesa González L, Sánchez Valdez L, Berdasquera Corcho D, Gala González Á, Pérez Ávila JL, Isela Lantero M. Debut clínico de SIDA en Cuba. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2007 [cited: 2022 Sept 15];59(2):127-33 Available in: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v59n2/mtr09207.pdf>
28. WHO. Global Health Sector Strategy on HIV. 2016–2021. Towards Ending Aids.2016 2022 Sept 15 [cited 2016 Sept 15]:[1-60 pp.]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246178/WHO-HIV-2016.05-eng.pdf?sequence=1>.
29. UNAIDS. UNAIDS DATA 2019. . 2019 [cited: 2022 Sept 15]:1-476 Available in: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2019-UNAIDS-data\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf)
30. Hernández Requejo D, Pérez Ávila J, Carr Pérez A. Linfocitos TCD4+ y carga viral en pacientes con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2014 [cited: 2022 Sept 15];33:304-12 Available in: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v33n3/ibi06314.pdf>
31. Ruiz Hernández I, Jiménez Ventosa Y. Incidencia del debut clínico de VIH/sida en Matanzas. 1996-2008. Revista Médica Electrónica. 2011 [cited: 2022 Sept 15];33:140-7 Available in: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242011000200003&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242011000200003&nrm=iso)  
<http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v33n2/spu03211.pdf>

32. Cardoso-García D, Escobar-Carmona E, Machado-Hernández M. Debut sida en el municipio Sancti Spíritus. 2000 – 2011. Gaceta Médica Espirituana. 2012 [cited: 2022 Sept 15];14(Supl 1):1-9 Available in: <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/1737>
33. Kujawski SA, Lamb MR, Lahuerta M, McNairy ML, Ahoua L, Abacassamo F, et al. Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease at Diagnosis in Mozambique and Swaziland. *Open forum infectious diseases*. 2017 [cited: 2022 Sept 15];4(3):ofx156-ofx Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28959700>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5610724/pdf/ofx156.pdf>
34. Guaraldi G, Zona S, Menozzi M, Brothers TD, Carli F, Stentarelli C, et al. Late presentation increases risk and costs of non-infectious comorbidities in people with HIV: an Italian cost impact study. *AIDS research and therapy*. 2017 [cited: 2022 Sept 15];14(8):1-7 Available in: <https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12981-016-0129-4>
35. Chkhartishvili N, Chokoshvili O, Bolokadze N, Tsintsadze M, Sharvadze L, Gabunia P, et al. Late presentation of HIV infection in the country of Georgia: 2012-2015. *PloS one*. 2017 [cited: 2022 Sept 15];12(10):e0186835 Available in: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0186835&type=printable>
36. Casadellà M, Manzardo C, Noguera-Julian M, Ferrer E, Domingo P, Pérez-Álvarez S, et al. Clinical value of ultradeep HIV-1 genotyping and tropism testing in late presenters with advanced disease. *AIDS (London, England)*. 2015 [cited: 2022 Sept 15];29(12) Available in: [https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2015/07310/Clinical\\_value\\_of\\_ultradeep\\_HIV\\_1\\_genotyping\\_and.9.aspx](https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2015/07310/Clinical_value_of_ultradeep_HIV_1_genotyping_and.9.aspx)
37. Beraldo RA, Meliski GC, Silva BR, Navarro AM, Bollela VR, Schmidt A, et al. Anthropometric measures of central adiposity are highly concordant with predictors of cardiovascular disease risk in HIV patients. *The American journal of clinical nutrition*. 2018 [cited;107(6):883-93 Available in:
38. Beraldo RA, Meliski GC, Silva BR, Navarro AM, Bollela VR, Schmidt A, et al. Anthropometric measures of central adiposity are highly concordant with predictors of cardiovascular disease risk in HIV patients. *The American journal of clinical nutrition*. 2018 [cited: 2022 Sept 15];107(6):883-93 Available in: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy049>
39. Goedecke J.H, Micklesfield L.K, Levitt N.S, Lambert E.V, West S, Maartens G, et al. Effect of Different Antiretroviral Drug Regimens on Body Fat Distribution of HIV-Infected South African Women. 2013 [cited: 2022 Sept 15];29(3):557-63 Available in: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/aid.2012.0252>

40. Dos Santos AP, Navarro AM, Schwingel A, Alves TC, Abdalla PP, Venturini ACR, et al. Lipodystrophy diagnosis in people living with HIV/AIDS: prediction and validation of sex-specific anthropometric models. *BMC public health*. 2018 [cited: 2022 Sept 15];18(1):806- Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29945584>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020387/>
41. Beraldo RA, Vassimon HS, Navarro AM, Foss-Freitas MC. Development of predictive equations for total and segmental body fat in HIV-seropositive patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2015 [cited: 2022 Sept 15];31(1):127-31 Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900714002809>
42. Lake JE. The Fat of the Matter: Obesity and Visceral Adiposity in Treated HIV Infection. *Current HIV/AIDS reports*. 2017 [cited: 2022 Sept 15];14(6):211-9 Available in: <https://doi.org/10.1007/s11904-017-0368-6>
43. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, et al. Rising Obesity Prevalence and Weight Gain Among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada. *AIDS research and human retroviruses*. 2015 [cited: 2022 Sept 15];32(1):50-8 Available in: <https://doi.org/10.1089/aid.2015.0147>
44. Koethe JR, Jenkins CA, Turner M, Bebawy S, Shepherd BE, Wester CW, et al. Body mass index and the risk of incident noncommunicable diseases after starting antiretroviral therapy. *HIV medicine*. 2015 [cited: 2022 Sept 15];16(1):67-72 Available in: <https://doi.org/10.1111/hiv.12178>
45. Koethe JR. Adipose Tissue in HIV Infection. *Comprehensive Physiology*. 2018 [cited: 2022 Sept 15];7(4):1339-57 Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cphy.c160028>
46. Evans D, McNamara L, Maskew M, Selibas K, van Amsterdam D, Baines N, et al. Impact of nutritional supplementation on immune response, body mass index and bioelectrical impedance in HIV-positive patients starting antiretroviral therapy. *Nutrition Journal*. 2013 [cited: 2022 Sept 15];12(1):111 Available in: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-111>
47. McComsey GA, Moser C, Currier J, Ribaldo HJ, Paczuski P, Dubé MP, et al. Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 [cited: 2022 Sept 15];62(7):853-62 Available in: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw017>
48. Bogorodskaya M, Fitch KV, Lu M, Torriani M, Zanni MV, Looby SE, et al. Measures of Adipose Tissue Redistribution and Atherosclerotic Coronary Plaque in HIV. 2020 [cited: 2022 Sept 15];28(4):749-55 Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/oby.22742>

49. Grima P, Zizza A, Guido M, Tundo P, Chiavaroli R. Association of visceral adiposity with increased intrarenal artery resistive index in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. Indian journal of sexually transmitted diseases and AIDS. 2010 [cited: 2022 Sept 15];31(1):16-21 Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21808431>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140143/>

