

Factores relacionados con los cambios longitudinales de la adiposidad corporal en personas con VIH/SIDA

Factors related to longitudinal changes in body fat in people with HIV/AIDS

Elisa Maritza Linares Guerra¹✉, María Amparo León Sánchez¹, Sergio Santana Porbén², Tamara González Gutiérrez³

¹Universidad de Pinar del Río "Hermanos Saiz Montes de Oca". Pinar del Río, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

³Dirección Municipal de Salud. Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 19 de julio de 2019

Aceptado: 25 de noviembre de 2019

Publicado: 28 de enero de 2020

Citar como: Linares Guerra EM, León Sánchez MA, Santana Porbén S, González Gutiérrez T. Factores relacionados con los cambios longitudinales de la adiposidad corporal en personas con VIH/SIDA. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [citado: fecha de acceso]; 24(1): e4147. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4147>

RESUMEN

Introducción: a pesar del tratamiento antirretroviral y su amplia cobertura actual, el VIH/SIDA representa un problema de salud en aumento, y con él, las alteraciones de la composición corporal.

Objetivo: evaluar la influencia de factores propios del individuo, del VIH y el tratamiento antirretroviral, sobre los cambios longitudinales de la adiposidad corporal, en personas con VIH/SIDA.

Métodos: estudio longitudinal-retrospectivo con datos de 159 personas VIH/SIDA de Pinar del Río, Cuba, (72,3 % hombres) con al menos tres determinaciones: índice de masa corporal, pliegue cutáneo tricípital, circunferencia de la cintura y cadera, en un período de 1,3 años. Se estimaron modelos longitudinales con dos niveles, mediante regresión multinivel para medidas repetidas.

Resultados: solo la circunferencia de la cintura e índice cintura/cadera mostraron cambios longitudinales significativos ($p < 0,001$). El sexo, el tiempo con terapia y el índice cintura/cadera inicial, fueron las variables predictoras que aportaron de manera significativa ($p < 0,1$) al incremento del índice cintura/cadera en los modelos de regresión. El sexo masculino aportó un incremento de 4,2 % al índice cintura/cadera. Por cada año con antirretrovirales el índice cintura/cadera aumentó en 0,63 % y el índice cintura/cadera que tenían los individuos al finalizar el estudio representó el 78,1 % del índice cintura/cadera inicial más un valor constante de 20 %.

Conclusiones: los indicadores de adiposidad central fueron los de mayor utilidad para estimar los cambios longitudinales de la adiposidad corporal en individuos VIH/SIDA, el ICC inicial fue el mejor predictor de dicho indicador al finalizar el período de seguimiento.

Palabras clave: Índice de Masa Corporal; Antirretrovirales; Adiposidad; Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; Paciente.

ABSTRACT

Introduction: despite antiretroviral treatment and its current wide coverage, HIV/AIDS continues as an increasing health problem, and with it, alterations in body composition.

Objective: to assess the influence of individual factors, HIV and ART, on the longitudinal changes in body fat in people with HIV/AIDS.

Methods: longitudinal-retrospective study that included the data of 159 HIV/AIDS people from Pinar del Río, Cuba, (72,3 % men) with at least three determinations of body mass index, tricipital skin-fold thickness, waist and hip circumference, over a period of 1,3 years. Longitudinal models with two levels were estimated using multilevel regression for repeated measurements.

Results: only waist circumference and waist-to-hip ratio showed significant longitudinal changes ($p < 0,001$). Sex, time with antiretroviral treatment and the initial waist-to-hip ratio were the predictor variables that contributed significantly ($p < 0,1$) to the increase of the waist-to-hip ratio in the regression models. Male sex contributed with an increase of 4,2 % to the waist-to-hip ratio. For each year with antiretroviral treatment the WHR increased by 0,6 % and the waist-to-hip ratio that the individuals had at the end of the study represented 78,1 % of the initial WHR plus a constant value of 20 %.

Conclusions: the indicators of the central abdominal fat were the most useful to estimate the longitudinal changes of body fat index in HIV/AIDS individuals, the initial WHR was the best predictor of this indicator at the end of the follow-up period.

Keywords: Body Mass Index; Anti-Retroviral Agents; Adiposity; Acquired Immunodeficiency Syndrome; Patient.

INTRODUCCIÓN

Datos recientes sobre la epidemiología del VIH y el SIDA⁽¹⁾ demuestran que a pesar del tratamiento antirretroviral (TAR) y su amplia cobertura en muchos países, la epidemia representa aun un problema de salud mundial en aumento, y con ella, las alteraciones metabólicas y de composición corporal, en especial de la masa grasa en los individuos infectados.⁽²⁾

Si bien la mayoría de los pacientes aumentan el peso después de iniciar el TAR, un alto porcentaje de ellos presentan distribución alterada del tejido adiposo, caracterizada por lipoatrofia en extremidades, cara y glúteos, lipohipertrofia del área visceral, y dorsocervical, o una combinación de estos cambios.⁽³⁾ Incluso en ausencia de alteraciones clínicas aparentes, estudios radiológicos encontraron un porcentaje significativamente mayor de grasa corporal en tronco y menor en extremidades, en pacientes con VIH y antirretrovirales,⁽⁴⁾ esto sugiere que la mayoría son susceptibles en algún grado a la lipodistrofia y a las consecuencias cardiometabólicas de la acumulación del tejido adiposo visceral.⁽⁵⁾

Si bien los avances en las opciones farmacológicas para el TAR han reducido la incidencia y la gravedad de la toxicidad inducida por los antirretrovirales, se reportan mecanismos moleculares virales que perjudican la maduración y actividad de los adipocitos, aun con viremia indetectable.⁽²⁾ En la actualidad continúa vigente el monitoreo de las alteraciones de la adiposidad corporal en personas con VIH/SIDA, la que depende no solo del VIH y el TAR, sino también de factores propios del individuo. La acción sinérgica de todos estos factores impacta de manera negativa en la salud y la función de las células adiposas.

Por lo antes expuesto, la presente investigación tiene como objetivo analizar la influencia de factores propios del individuo y relacionados con el VIH y el TAR, en los cambios que, en función del tiempo, ocurren en la adiposidad corporal, de personas con esta enfermedad.

MÉTODOS

Se realizó una investigación observacional, analítica y longitudinal-retrospectiva. De una población de 217 personas con VIH/SIDA evaluadas en el período 2007-2011 de la provincia Pinar del Río, Cuba, se seleccionaron de forma intencional los datos de 159 (115 hombres y 44 mujeres), con al menos tres determinaciones de variables antropométricas de adiposidad corporal en un período promedio de 1,3 años. El conjunto de datos de los 159 individuos se obtuvo retrospectivamente de la base de datos de la población inicial, la cual ha sido utilizada en otros estudios, y en la tesis doctoral de la autora principal de esta investigación.⁽⁶⁾ La muestra y los valores de las variables se obtuvieron de dicho registro. Los criterios de inclusión y exclusión en la investigación, así como los aspectos éticos, han sido expuestos previamente.⁽⁶⁾

Determinaciones Antropométricas: de las personas con VIH/SIDA se recuperaron los valores registrados de Talla (centímetros), Peso (kilogramos), PCT (milímetros), CCintura y CCadera (centímetros). Las mediciones antropométricas se hicieron por un personal entrenado y con una exactitud de una décima. El IMC (Kg.m^{-2}) se calculó de los valores recuperados de la Talla y el Peso. El ICC se construyó con los valores anotados de CCintura y CCadera.

Procesamiento estadístico:

- Análisis descriptivo de los datos: porcentajes para variables cualitativas, media y desviación estándar para las cuantitativas.
- Prueba de Kolmogorov Smirnov para verificar normalidad de las variables antropométricas.
- Prueba de comparación de proporciones de integrantes en los diferentes grupos.
- Análisis de varianzas por rangos de Friedman para muestras relacionadas, comparación de las medias de los indicadores antropométricos de adiposidad corporal, en los tres momentos del estudio.
- Prueba T para muestras independientes para comparar los valores medios del ICC según sexo.
- Se estimaron modelos longitudinales con dos niveles mediante regresión multinivel:

Nivel 1: Medidas repetidas: valores de las variables antropométricas en los tres momentos (variables respuesta).

Nivel 2: El individuo. Las variables de este nivel actuaron como posibles predictores y se relacionan a continuación:

- Edad del paciente en el diagnóstico VIH positivo (años)
- Tiempo de infección con el VIH en el primer momento inicial (años)
- TAR durante el estudio [TAR] (1: Con TAR; 0: Sin TAR)
- Tiempo con TAR en el momento inicial (años)
- Sexo (1 para Masculino, 0 para Femenino)
- ICC en el momento inicial

Para la modelación se comenzó siempre por el modelo no condicional, sin variables predictoras, las variables se incorporaron una a la vez, al igual que las interacciones entre niveles. En cada paso se analizó la significación de la disminución de -2 log de la verosimilitud

[-2LL], y de los coeficientes, además del efecto de la nueva variable en los componentes de la varianza.

Los datos fueron procesados con SPSS versión 21 y MLWiN 2.02. Se estableció un nivel de significación del 10 % para la regresión multinivel y 5 % para el resto de las pruebas estadísticas realizadas.

RESULTADOS

En el estudio predominaron los hombres y las personas con VIH sin TAR, con relación a las mujeres y pacientes los tratados ($p < 0,01$). Si bien durante el seguimiento 72 integrantes de la muestra recibieron TAR, solo 54 de ellos tomaban antirretrovirales en el momento inicial. (Tabla 1)

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los individuos con VIH/SIDA que formaron parte de la serie de estudio (n=159). Pinar del Río, Cuba

Variables del individuo	Hallazgos
Sexo **	
• Masculino	n [%] = 115 [72,3]
• Femenino	n [%] = 44 [27,7]
Edad en el momento del estudio (años)	media \pm DE = 32,7 \pm 8,6
Edad en el diagnóstico VIH positivo (años)	media \pm DE = 28,3 \pm 8,7
Años de infección con VIH en el momento inicial	media \pm DE = 4,3 \pm 4,5
TAR en el momento inicial**	
• Con TAR	n [%] = 54 [34,0]
• Sin TAR	n [%] = 105 [66,0]
Años con TAR en el momento inicial	media \pm DE = 3,2 \pm 1,8
Antirretrovirales empleados:	
- Inhibidores de la Reversotranscriptasa análogos de nucleósidos	n [%] = 54 [100,0]
- Inhibidores de la Reversotranscriptasa no análogos de nucleósidos:	n [%] = 19 [35,2]
- Inhibidores de las proteasas:	n [%] = 34 [62,9]

TAR: Tratamiento antirretroviral; ** $p < 0,01$ según prueba de comparación de proporciones. DE: Desviación Estándar. Fuente: Registros del estudio.

La comparación de las medias de cada indicador antropométrico en los tres momentos, evidenció que las únicas variables que mostraron cambios longitudinales significativos fueron aquellas que miden adiposidad central: Cintura e ICC. (Tabla 2)

Tabla 2. Estado de los indicadores de adiposidad corporal en la serie de estudio (n=159). Se presentan la media \pm desviación estándar de cada indicador en los tres momentos del estudio.

Variables	Momento 1	Momento 2	Momento 3	p
IMC (kg/m ²)	23,8 \pm 4,00	23,9 \pm 4,19	23,9 \pm 3,97	0,81
PCT (mm)	15,1 \pm 9,5	15,2 \pm 9,5	14,8 \pm 9,04	0,34
CCintura (cm)	82,3 \pm 10,4	84,8 \pm 10,6	85,7 \pm 11,0	< 0,001
ICC	0,88 \pm 0,06	0,89 \pm 0,06	0,90 \pm 0,07	< 0,001

p: Según análisis de varianzas por rangos de Friedman para muestras relacionadas.

Los resultados permitieron seleccionar la variable dependiente para la aplicación de la modelación multinivel, el ICC mostró cambios significativos en el tiempo que duró el estudio además de cumplir con el supuesto de normalidad.

Con la variable dependiente y el resto de las variables predictoras, se ajustaron los modelos con las posibles combinaciones de variables y sus interacciones. Aquellos que resultaron de interés se utilizaron en la estrategia de modelación.

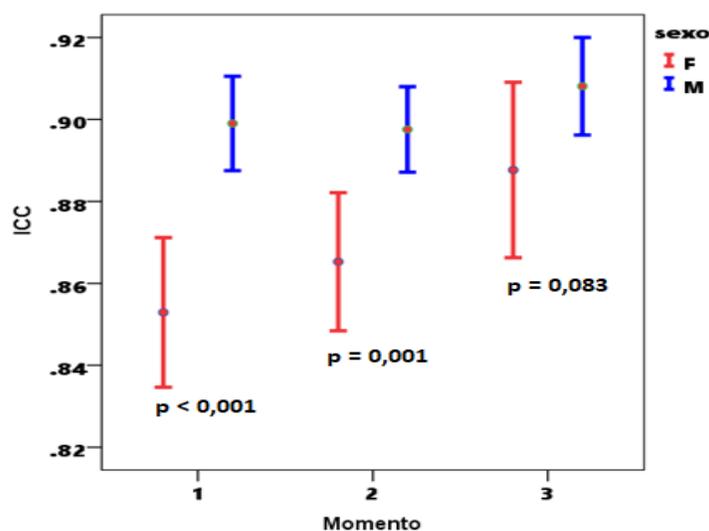
Se comparan todos los modelos obtenidos en cuanto a las constantes, coeficientes, efectos aleatorios y como medida de calidad del ajuste, el valor de -2LL. (Tabla 3)

Tabla 3. Constantes, coeficientes y efectos aleatorios de los modelos multinivel para el cambiolongitudinal del ICC en las personas con VIH/SIDA que formaron parte de la serie de estudio (n =159).

Variable dependiente: ICC								
Modelos								
	nulo	1	2	3	4	5	6	7
Constantes	0,89	0,87	0,91	0,89	0,88	0,86	0,20	0,90
Variables Predictoras y sus coeficientes								
Sexo** 1:M 0:F	0	0,042	0	0	0	0	0	0,042
TAR(NS) 1:Con TAR 0:Sin TAR	0	0	0,017	0	0	0	0	0
Edad al Diagnóstico(NS)	0	0	0	0,001	0	0	0	0
Tiempo* de infección	0	0	0	0	0,003	0	0	0
Tiempo** con TAR en el momento inicial	0	0	0	0	0	0,006	0	0,006
ICC en el momento inicial***	0	0	0	0	0	0	0,781	0
Efectos aleatorios								
U_{0j}	0,0029	0,0026	0,0029	0,0028	0,0027	0,0028	0,0002	0,0026
e_{ij}	0,0012	0,0012	0,0012	0,0011	0,0012	0,0011	0,0012	0,0011
-2LL	1032,4	1038,9	1027,6	1031,2	1025,4	1023,5	1211,8	1037,9
NS: No Significativo ($p > 0,01$); * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$ U_{0j}: Efecto aleatorio del nivel 2 e_{ij}: Error del nivel 1 -2LL: -2 log verosimilitud								

Los modelos del 1 al 6 solo presentaron una variable predictora y en el modelo 7 se utilizaron dos variables a la vez, el sexo y tiempo con TAR. El modelo no condicional predijo el resultado dentro de las medidas repetidas a partir intersección en el origen (constante).

Según modelo 1, el sexo masculino aportó un incremento de 4,2 % al ICC con relación al femenino ($p < 0,05$), resultado evidenciado en la figura 1. El valor medio del ICC en hombres fue en los tres momentos superior al de las mujeres, sin embargo, estas últimas mostraron un incremento del ICC, con el tiempo superior a los hombres, de manera que, si bien en el primer y segundo momento del estudio la media del ICC fue superior en los masculinos ($p \leq 0,001$), en el tercer momento, ambas medias no mostraron diferencias significativas ($p = 0,083$).



F: Femenino M: Masculino p: Según prueba T para muestras independientes.

Fig. 1 Comparación del ICC de las personas con VIH/SIDA según sexo, en los tres momentos del estudio.

El aporte del TAR al incremento del ICC fue solo de 1,7 % (modelo 2), sin significación estadística ($p > 0,01$). El coeficiente obtenido en el modelo 3, mostró que, por cada año de edad en el momento del diagnóstico, el ICC se incrementó 0,1 % ($p > 0,01$). Por otra parte, por cada año de infección con VIH, el ICC aumentó su valor en 0,3 % ($p < 0,01$) según el coeficiente del modelo 4. El tiempo con TAR y el valor inicial del ICC fueron las variables predictoras que más aportaron al incremento del ICC durante el tiempo de estudio: por cada año con TAR, el ICC se incrementó en 0,63 % y el ICC que tenían los individuos en el momento final representó el 78,1 % del ICC inicial, más un valor constante de 20 % (modelos 5 y 6 respectivamente). Fue precisamente el modelo 6 el que mostró la mayor disminución en -2LL y, por tanto, el de mejor ajuste. En el modelo 7 se mantuvo el mismo aporte de las variables individuales al incremento del ICC.

DISCUSIÓN

En el momento que se realizó la evaluación antropométrica de los integrantes de la muestra, en Cuba las relaciones sexuales entre hombres continuaban en el centro de la epidemia, aspecto que continúa vigente,⁽¹⁾ por ello, el predominio del sexo masculino en los estudios epidemiológicos realizados en individuos cubanos infectados con el VIH.

Por otra parte, se recomendaba la prescripción de antirretrovirales cuando el conteo de las células CD4+ era ≤ 350 células/mm³, lo que pudiera justificar la proporción significativamente mayor de individuos sin TAR con relación a los tratados.

La OMS recomendó en 2013 elevar de 350 a 500 células/mm³ los umbrales de linfocitos CD4+ para el inicio del TAR.⁽⁷⁾ Cuba, ha adaptado las guías nacionales de TAR a las recomendaciones de la OMS y en 2017, el 80 % de los seropositivos en Cuba tenían TAR.⁽¹⁾ Por ello, en el contexto actual, cualquier estudio epidemiológico en personas con VIH/SIDA informaría una proporción superior de individuos con TAR.

A pesar de las tecnologías de avanzada para la medición de las dimensiones y compartimientos corporales, la antropometría representa una herramienta útil y barata en el diagnóstico temprano de los cambios en la adiposidad corporal, pues proporciona indicadores globales y regionales de grasa.

Los indicadores de obesidad central, Cintura e ICC fueron los de mayor utilidad para estimar los cambios longitudinales de la adiposidad corporal en individuos VIH/SIDA a corto plazo (1,3 años). Por otra parte, como la grasa de la región central del cuerpo, se ha relacionado con dislipidemia, y riesgo cardiometabólico,⁽⁸⁾ entonces, el monitoreo de estos indicadores, permitirá no solo la detección precoz de la lipohipertrofia, sino también de las alteraciones metabólicas que la acompañan.

Múltiples factores están asociados a cambios en la adiposidad corporal del individuo con VIH/SIDA. En la presente investigación con la aplicación de la modelación multinivel se demostró el valor predictivo de algunos de ellos en los cambios longitudinales del ICC.

El sexo representa un factor importante a considerar, ya que la grasa abdominal varía entre mujeres y hombres.⁽⁹⁾ Los resultados del presente estudio apuntan que, con el tiempo, los cambios longitudinales del ICC colocan a las mujeres infectadas en una situación de riesgo de morbilidad por adiposidad abdominal similar a los hombres. Además, el aporte diferencial del sexo al incremento del ICC, permite recomendar su incorporación como variable independiente, en los modelos matemáticos predictivos de los cambios en el tiempo en este indicador de adiposidad corporal.

El TAR es otro factor a considerar cuando se estudian los cambios longitudinales de los compartimientos grasos de individuos con VIH/SIDA. Nduka y colaboradores demostraron que la exposición a los antirretrovirales se asoció con un riesgo incrementado de obesidad generalizada y central.⁽¹⁰⁾

En el estudio, el TAR no contribuyó significativamente a los cambios del ICC (modelo 2). Sin embargo, las trayectorias para los pacientes con TAR estuvieron por encima de los no tratados, esto sugiere que, con un tiempo de observación mayor, el TAR pudiera representar un factor predictor del incremento longitudinal del ICC en respuesta a la toxicidad de los antirretrovirales, en especial sobre el tejido adiposo subcutáneo de la región abdominal.⁽²⁾ Por ello, es probable que con relación al TAR, lo más importante sería valorar el tiempo de exposición a los antirretrovirales (modelo 5).

Según un estudio en Sudáfrica, mientras el TAR a corto plazo (< 2 años) se asoció con mayor pérdida de peso, con más de dos años con antirretrovirales, el TAR provocó un aumento del peso superior a los controles.⁽¹¹⁾

En esta investigación, a pesar de que solo el 34 % de los individuos en el primer momento del estudio tenían TAR, el tiempo medio de exposición fue superior a dos años (3,2 años),

suficiente para que ocurra lipoacumulación en el tejido adiposo abdominal. Por otro lado, el ICC se incrementó en 0,63 % por cada año con TAR, resultado que pudiera representar una alerta si se tiene en cuenta que el tratamiento una vez que se inicia, es para toda la vida y el ICC elevado se asocia a alteraciones cardiometabólicas.⁽¹²⁾ Cabría entonces determinar con estudios longitudinales de mayor alcance, si este incremento del ICC aparece con los antirretrovirales de última generación.

La edad es otro factor que se asocia a alteraciones metabólicas y de la composición corporal. En un estudio con 580 pacientes con VIH/SIDA, tanto la obesidad central como la presencia de comorbilidades cardiometabólicas aumentaron con la edad,⁽¹³⁾ aunque el infarto del miocardio puede ocurrir en pacientes jóvenes VIH positivos, por envejecimiento prematuro del sistema cardiovascular.⁽¹⁴⁾

En el presente estudio la edad al diagnóstico de seropositividad al VIH no representó un factor predictor de los cambios del ICC, los integrantes de la muestra tenían una edad media al diagnóstico de 28, 3 años, en la cual no están aún favorecidos los cambios metabólicos/endocrinos que promueven la acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo abdominal, no obstante, la tendencia actual creciente de diagnósticos VIH positivos en personas de mayor edad, pudiera ponerlas en riesgo de enfermedad cardiovascular.

El tiempo de infección con VIH se ha relacionado con un riesgo metabólico elevado y distribución perjudicial de la grasa corporal.⁽¹⁴⁾

En un reporte previo el tiempo de infección resultó un factor predictor de incremento del ICC, independientemente del sexo y del TAR.⁽¹⁵⁾ En esta investigación, este factor alcanzó significación estadística solo al 10 %, es probable que el tiempo medio de infección de la serie de estudio (4,3 años) sea aún insuficiente para provocar alteración del tejido adiposo en las personas infectadas a consecuencia directa del virus. No obstante, es un factor a valorar ya que probablemente los efectos adversos de la infección no están en totalidad, mediados por virus circulantes, sino por proteínas virales específicas y las implicaciones de la infección latente de las células T CD4+ del tejido adiposo,⁽²⁾ aspectos que irán en aumento en la medida que se incremente el tiempo de infección, aun con viremia indetectable.

De todos los factores evaluados, el que más aportó al valor final del ICC fue el valor inicial de dicho indicador (modelo 7), lo que representa el mejor predictor del incremento del mismo al concluir el seguimiento. Este resultado sugiere que iniciar la infección o comenzar un esquema terapéutico con antirretrovirales pertenecientes a los grupos de fármacos utilizados en esta investigación, y tener al mismo tiempo un ICC elevado, coloca al individuo en una situación de mayor riesgo de morbilidad por adiposidad abdominal y de sufrir las alteraciones cardiometabólicas asociadas a ella, de ahí la importancia del control y monitoreo del estado nutricional y en especial de los indicadores de adiposidad central de las personas con VIH/SIDA desde los primeros momentos del diagnóstico, y sobre todo al iniciar el TAR.

De forma general se puede concluir que los indicadores de obesidad central son útiles para estimar a corto plazo los cambios longitudinales de la adiposidad corporal en individuos con VIH/SIDA y que el sexo, el tiempo con TAR, y sobre todo el valor inicial del ICC, son variables independientes a tener en cuenta en los modelos matemáticos que predicen los cambios longitudinales del ICC en estos individuos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

EMLG: Concepción y diseño del estudio, interpretación de los datos y revisión crítica del manuscrito. Aprobación de la versión final.

MALS: Recolección y análisis de los datos, elaboración y revisión crítica del manuscrito. Aprobación de la versión final.

SSP: Recolección y análisis de los datos, elaboración y revisión crítica del manuscrito. Aprobación de la versión final.

TGG: Elaboración y revisión crítica del manuscrito. Aprobación de la versión final.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNAIDS Data 2018. [Internet]. 2018 Oct [citado 18/05/2019]. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaid-data-2018_en.pdf#JC2929>Data%20book%2005%20180726.indd%3A.90055%3A247.
2. Koethe JR. Adipose Tissue in HIV Infection. Compr Physiol [Internet]. 2017 [citado 09/02/2019]; 7(4): [aprox. 21p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5614502/>
3. Finkelstein JL, GalaP, Rochford R, Glesby MJ, Mehta S. HIV/AIDS and lipodystrophy: Implications for clinical management in resource-limited settings. J Int AIDS Soc [Internet]. 2015 [citado 10/01/2019]; 18(1): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297925/>
4. Kosmiski L, Kuritzkes D, Hamilton J, Sharp T, Lichtenstien K, Hill J, et al. Fat distribution is altered in HIV-infected men without clinical evidence of the HIV lipodystrophy syndrome. HIV Med [Internet]. 2003 [citado 05/01/2019 Ene 05]; 4(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/10663582_Fat_distribution_is_altered_in_HIV-infected_men_without_clinical_evidence_of_the_HIV_lipodystrophy_syndrome
5. Coelho AR, Moreira FA, Santos AC, Silva-Pinto A, Sarmiento A, Carvalho D, et al. Diabetes mellitus in HIV-infected patients: fasting glucose, A1c, or oral glucose tolerance test - which method to choose for the diagnosis? BMC Infect Dis [Internet]. 2018 [citado 05/02/2019]; 18(1): [aprox. 1p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035413/>
6. Linares Guerra EM. Cambios del peso y de las células T CD4+ en sujetos VIH/sida con antirretrovirales. Angola. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río [Internet]. nov. 2017 [citado 05/02/2019 Feb 05]; 21(6): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3216>
7. OMS. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH. Recomendaciones para un enfoque en salud pública [Internet]. OMS; 2013 jun. [citado 23/06/2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129493/1/9789243505725_spa.pdf?ua=1&ua=1
8. Hussain I, Patni N, Garg A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease. Pathology [Internet]. 2019 [citado 12/02/2019]; 51(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: [https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025\(18\)30527-0/pdf](https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025(18)30527-0/pdf)

9. Valencak TG, Osterrieder A, Schulz TJ. Sex matters: the effects of biological sex on adipose tissue biology and energy metabolism. *RedoxBiol* [Internet]. 2017 [citado 10/01/2018]; 12: [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5406544/>
10. Nduka CU, Uthman OA, Kimani PK, Stranges S. Body Fat Changes in People Living with HIV on Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev* [Internet]. 2016 [citado 11/04/2017]; 18(4): [aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27438580>
11. Feigl AB, Bloom DE, Danaei G, Pillay D, Salomon JA, Tanser F, et al. The Effect of HIV and the Modifying Effect of Anti-Retroviral Therapy (ART) on Body Mass Index (BMI) and Blood Pressure Levels in Rural South Africa. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado 15/12/2018]; 11(8): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0158264>
12. Dimala CA, Ngu RC, Kadia BM, Tianyi F-L, Choukem SP. Markers of adiposity in HIV/AIDS patients: Agreement between waist circumference, waist-to-hip ratio, waist-to-height ratio and body mass index. *PLoS ONE* [Internet]. 2018 [citado 15/01/2019]; 13(3): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5864036/>
13. Atkinson BE, Krishnan S, Cox G, Hulgán T, Collier AC. Anthropometric Differences between HIV-Infected Individuals Prior to Antiretroviral Treatment and the General Population from 1998–2007: The AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials (ALLRT) Cohort and NHANES. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 [citado 15/12/2015]; 8(6): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0065306&type=printable>
14. Arrive E, Viard JP, Salanave B, Dollfus C, Matheron S, Reliquet V, et al. Metabolic risk factors in young adults infected with HIV since childhood compared with the general population. *PLoS One* [Internet]. 2018 [citado 05/0/2019]; 13(11): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0206745>
15. León Sánchez MA, Linares Guerra EM. Aplicación de la regresión multinivel en la determinación de factores asociados a la adiposidad central en pacientes con VIH/sida. In: Bouza, CN, Castro CR, Gracia JF, Rueda MM, editores. *Experiencias en la modelación de la toma de decisiones en la salud humana, medio ambiente y desarrollo humano. Red Iberoamericana de estudios cuantitativos aplicados. 20 ed Tomo II. Capítulo 2. La Habana, Cuba; 2015. p.8-11. [citado 24/11/2017]. Disponible en: <http://rc.upr.edu.cu/jspui/bitstream/DICT/3338/1/m2.pdf>*