



Original / Otros

Estado nutricional de las personas con VIH/Sida; su relación con el conteo de las células T CD4+

Elisa Maritza Linares Guerra, Sergio Santana Porbén, Olimpia Carrillo Fornés, María Amparo León Sánchez, José Guillermo Sanabria Negrín, Nadia Acosta Núñez, Alina Pla Cruz y Emilia Coniell Linares

Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Río. Cuba.

Resumen

Justificación: La desnutrición puede presentarse en las personas con VIH/sida (PVIH/sida), y asociarse con deterioro del sistema inmune.

Objetivo: Evaluar la asociación entre el estado nutricional de la PVIH/sida y el conteo de las células T CD4+.

Diseño del estudio: Observacional, analítico y transversal.

Métodos: El estado nutricional de 217 PVIH/sida domiciliados en la provincia Pinar del Río, Cuba (Hombres: 72,4%; Edad en el momento del diagnóstico del VIH/sida: < 30 años: 62,2%; Conteos CD4+ < 350 células.mm⁻³: 32,2%; Terapia antirretroviral: 33,2%) se estableció indistintamente mediante el Índice de Masa Corporal (IMC), la Evaluación Subjetiva Global (ESG) y el algoritmo de Chang. Se evaluó la asociación entre el estado nutricional y el conteo de CD4+ mediante las correspondientes razones de disparidades (OR), estimadas indistintamente de las razones de los productos cruzados de la tabla 2 x 2 de contingencia, o de los coeficientes del modelo de regresión logística.

Resultados: La frecuencia de desnutrición fue dependiente del método de evaluación nutricional: IMC: 3,7%; Algoritmo de Chang: 8,8%; ESG: 10,6%; respectivamente. El estado nutricional se asoció débilmente con los conteos CD4+: IMC: $OR_{TablaContingencia} = 3,69$ ($p > 0,05$); Algoritmo de Chang: $OR_{TablaContingencia} = 2,55$ ($p = 0,047$); y ESG: $OR_{TablaContingencia} = 1,72$ ($p > 0,05$); respectivamente. Ajustada la serie de datos según la terapia antirretroviral (TARV), la asociación entre los CD4+ y el estado nutricional fue como sigue: IMC: $OR_{RegresiónLogística} = 0,367$ ($p = 0,083$); Algoritmo de Chang: $OR_{RegresiónLogística} = 2,604$ ($p = 0,050$); y ESG: $OR_{RegresiónLogística} = 1,714$ ($p = 0,232$); respectivamente.

Conclusiones: La instauración de la TARV modifica apreciablemente la asociación que pudiera existir entre el sistema inmune y el estado nutricional. La disminución en los conteos de CD4+ en una PVIH/sida se asocia débilmente con el deterioro de los indicadores nutricionales. Es probable que el exceso de peso esté modificando esta

NUTRITIONAL STATUS OF THE PERSONS LIVING WITH HIV/AIDS; ITS RELATIONSHIP WITH T CD4+ CELLS COUNTS

Abstract

Rationale: Malnutrition might be present in people living with HIV/aids (PHIV/aids), and be associated with derangement of the immune system.

Objective: To assess the association between the nutritional status of the PHIV/aids and the counts of T CD4+ cells.

Study design: Observational, analytical and cross-sectional.

Methods: The nutritional status of 217 PHIV/aids in the Pinar del Río province, Cuba (Men: 72.4%; Age at the moment of HIV/aids diagnosis: < 30 years: 62.2%; CD4+ Counts < 350 cells.mm⁻³: 32.3%; Anti-retroviral therapy: 33.2%) was indistinctly established by means of the Body Mass Index (BMI), the Global Subjective Assessment (SGA) and the Chang's algorithm. The association between the nutritional status and the CD4+ counts was estimated from the corresponding odds-ratios (OR), indistinctly calculated from the cross-products ratios of a 2 x 2 contingency table; or the coefficients of the logistic regression model.

Results: Malnutrition frequency was dependent from the nutritional assessment method: BMI: 3.7%; Chang's algorithm: 8.8%; SGA: 10.6%; respectively. Nutritional status was weakly associated with CD4+ counts: BMI: $OR_{ContingencyTable} = 3.69$ ($p > 0.05$); Chang's algorithm: $OR_{ContingencyTable} = 2.55$ ($p = 0.047$); and SGA: $OR_{ContingencyTable} = 1.72$ ($p > 0.05$); respectively. When the study serie was adjusted according anti-retroviral therapy (ARVT), association between CD4+ and nutritional status was as follows: BMI: $OR_{LogisticRegression} = 0.367$ ($p = 0.083$); Chang's Algorithm: $OR_{LogisticRegression} = 2.604$ ($p = 0.050$); and SGA: $OR_{LogisticRegression} = 1.714$ ($p = 0.232$); respectively.

Conclusions: Inception of ARVT modifies the association that might exist between the immune system and nutritional status. Reduction of CD4+ counts in a PHIV/aids was weakly associated with derangement of

Correspondencia: Sergio Santana Porbén.
Hospital Hermanos Ameijeiras.
San Lázaro, 701.
La Habana. Cuba.
E-mail: ssergito@infomed.sld.cu

Recibido: 12-VIII-2013.
Aceptado: 20-VIII-2013.

asociación: el 29,0% de las PVIH/sida estudiadas tenía valores del IMC \geq 25.0 kg.m².

(*Nutr Hosp.* 2013;28:2201-2211)

DOI:10.3305/nh.2013.28.6.6894

Palabras clave: VIH/sida. Estado nutricional. Evaluación subjetiva global. Índice de masa corporal. Algoritmo de Chang. Linfocitos CD4+.

Introducción

La desnutrición es un fenómeno frecuente entre los infectados por el VIH, y abarca numerosas alteraciones de los indicadores del estado nutricional, siendo el Síndrome de desgaste la máxima expresión del mismo¹. El riesgo de muerte se incrementa a medida que aumenta la pérdida de peso.¹ Los estados graves de desnutrición se consideran como una entidad marcadora de sida².

Con la aparición de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia, y con ellos un mejor control de la infección viral, se hubiera esperado una disminución importante de la prevalencia del Síndrome de desgaste. Sin embargo, la pérdida significativa de peso, la desnutrición, los cambios en la composición corporal, y las alteraciones metabólicas asociadas al uso de la terapia antirretroviral (TARV) constituyen comorbilidades comunes en las personas que viven con VIH/sida (PVIH/sida)³.

No existe un método que sea mundialmente aceptado para la evaluación nutricional de las personas que viven con VIH (PVIH/sida). En consecuencia, el diagnóstico nutricional de las mismas requiere de la integración de indicadores clínicos, dietéticos, antropométricos, bioquímicos y funcionales, a los fines de conocer qué paciente está desnutrido y en qué grado, detectar a los pacientes que requieren apoyo nutricional, y evaluar la efectividad de la intervención nutricional una vez instaurado⁴. En la misma cuerda, el estado nutricional de las PVIH/sida debería evaluarse regularmente, como parte de la atención integral de estos pacientes⁵.

La evaluación integrada de indicadores antropométricos⁶ y bioquímicos⁷ del estado nutricional, la Evaluación Subjetiva Global (ESG)⁸ y el algoritmo de Chang^{9,10} se han utilizado indistintamente para determinar el estado nutricional de las PVIH/sida, y de esta manera, detectar precozmente la presencia de cuadros de desnutrición.

Si se tiene en cuenta que los pacientes con desnutrición energética nutrimental (DEN) presentan un menor número de linfocitos CD4+, y por ello, reducción del cociente CD4+/CD8+¹¹, es lógico pensar entonces que la presencia de un estado nutricional no óptimo en una PVIH/sida pudiera estar relacionada con un deterioro del sistema inmune. En consecuencia, con la presente investigación se pretende evaluar la asociación entre los conteos CD4+ y el estado nutricional de las PVIH/sida, determinada esta categoría mediante de 3 métodos diferentes de evaluación.

nutritional indicators. It is likely that body weight excess might be modifying this association: 29.0% of the studied PHIV/aids had BMI values \geq 25.0 kg.m².

(*Nutr Hosp.* 2013;28:2201-2211)

DOI:10.3305/nh.2013.28.6.6894

Key words: HIV/aids. Nutritional status. Global subjective assessment. Body mass index. Chang's algorithm. CD4+ lymphocytes.

Material y método

Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal con 217 PVIH/sida domiciliadas en la provincia de Pinar del Río (Cuba), entre noviembre del 2006 y mayo del 2010. La serie de estudio incluyó adultos de ambos sexos con un diagnóstico confirmado de VIH, atendidos ambulatoriamente, que acudieron al menos una vez durante la ventana de observación del estudio a las citas realizadas por el Departamento de Atención a las ITS/VIH/sida de la provincia, para la realización del conteo de los linfocitos T CD4+; y que aceptaron participar voluntariamente en el estudio presente. Por consiguiente, se excluyeron a los menores de 19 años de edad, las embarazadas; y los adultos con alguna enfermedad metabólica concurrente, o que estaban sujetos a esteroides anabólicos.

De las PVIH/sida incluidas en la serie presente de estudio se obtuvieron: Sexo (Masculino/Femenino), Edad en el momento del diagnóstico, Tiempo de evolución con la infección, y Estado de la Terapia Antirretroviral (TARV): No Tratado/Tratado. Los pacientes tratados con antirretrovirales utilizaban fármacos de primera generación de producción nacional. Solo en casos seleccionados se empleaban fármacos de segunda o tercera generación¹².

Evaluación inmunológica

El valor absoluto de los linfocitos CD4+ (como células.mm⁻³) en la sangre total se determinó en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" de La Habana (Cuba) mediante citometría de flujo con anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína y utilizando solución lisante BD. Se utilizó un conteo de células T CD4+ < 350 células.mm⁻³ como punto de corte para establecer el daño del sistema inmune, empleado según las "Pautas Cubanas como criterio inmunológico para decidir el inicio de TARV en los pacientes con VIH/sida"¹².

Métodos de evaluación nutricional

El estado nutricional de la PVIH/sida se determinó indistintamente mediante el cálculo del IMC, el algoritmo de Chang, y la Encuesta Subjetiva Global. La clasificación del individuo según el IMC se realizó según

las referencias internacionales para la población adulta¹³.

IMC, Kg.m ²	Clasificación
< 18.5	Deficiencia energética crónica (desnutrición o riesgo)
18.5-24.9	Normalidad
≥ 25.0	Exceso de peso (léase Sobrepeso/Obesidad)

El algoritmo propuesto por Chang utiliza 3 variables antropométricas, como el porcentaje de pérdida del peso ideal, el pliegue cutáneo tricípital y la circunferencia muscular del brazo; junto con una bioquímica (la albúmina sérica) y otra inmunológica (el conteo total de linfocitos),⁹ para un total de 5 variables; con el fin de detectar la ausencia/presencia de desnutrición.

El porcentaje de pérdida del peso ideal se calculó según la fórmula:

$$\text{Pérdida de peso, \%} = \frac{\text{peso actual} - \text{peso ideal}}{\text{peso ideal}} * 100$$

Se consideró como peso ideal el óptimo para la talla según el sexo y la edad, de acuerdo con las Tablas cubanas de Peso para la talla en la población cubana adulta.

El pliegue cutáneo tricípital (PCT, mm) y la circunferencia del brazo (CB, cm) se midieron según los procedimientos descritos por Díaz Sánchez¹⁴. La circunferencia muscular del brazo (CMB) se calculó de los valores corrientes del PCT y la CB mediante la fórmula descrita a continuación¹⁵.

$$\text{CMB, cm} = \text{CB} - 0.314 * \text{PT}$$

La albúmina sérica (g.L⁻¹) se determinó mediante la reacción del verde de bromocresol en un autoanalizador HITACHI 902, sito en el Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital General Docente “Abel Santamaría Cuadrado” de la ciudad de Pinar del Río¹⁶.

El conteo total de linfocitos (CTL) se realizó en los laboratorios del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” de la ciudad de La Habana (Cuba) en la muestra de sangre total destinada al conteo de las células T CD4+ a partir del conteo corriente de leucocitos y la proporción diferencial de linfocitos:

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

De acuerdo con el diseño del algoritmo de Chang, a cada uno de estos indicadores se les asignó un puntaje de acuerdo al grado de afectación, como se muestra en la tabla I. El puntaje de 1 correspondió a los valores no alterados del indicador, mientras que el puntaje de 4 se le asignó a aquellos con alteraciones graves del indicador en cuestión.

Según la afectación de las variables antropométricas, cabe esperar un puntaje entre 3-12; y entre 2-8 de acuerdo con el grado de deterioro de las variables bioquímica e inmunológica. Se consideró un estado nutricional normal cuando el paciente alcanzó un valor límite de 4 para la suma de las variables antropométricas, y de 3 para las bioquímicas e inmunológica. Valores elevados de estos puntajes específicos, individualmente o de forma simultánea, indicaron la presencia de desnutrición.

La Evaluación Global Subjetiva (ESG) del estado nutricional se condujo como ha sido descrita para las PVIH/sida¹⁷. El puntaje final de la ESG integró el estado de la pérdida de peso, la presencia de síntomas digestivos, la historia dietética, la pérdida de grasa subcutánea y músculo esquelético, la presencia de ascitis y/o edemas, y el funcionalismo/autonomía del paciente¹⁷. El puntaje final de la ESG sirvió para asignar a la PVIH/sida a cualquiera de 3 grupos posibles: *Puntaje A*: Bien nutrido; *Puntaje B*: Moderadamente desnutrido o con riesgo de desarrollar desnutrición; y *Puntaje C*: Gravemente desnutrido; respectivamente¹⁷.

Los métodos de evaluación nutricional de la PVIH/sida se condujeron por un personal debidamente entrenado, de forma independientemente de los procedimientos propios del Programa Provincial de Atención a las ITS/VIH/sida.

Tabla I

Grados de afectación, y puntajes correspondientes, para las variables nutricionales utilizadas en el algoritmo de Chang para la evaluación del estado nutricional

Variable	Puntaje	1		2		3		4	
	Afectación	No afectación	Leve	Moderada	Grave				
Porcentaje del peso ideal, %		< 10%	10-20%	20 - 30%	> 30%				
Pliegue tricípital, mm		Masculino: ≥ 5,0 Femenino: ≥ 9,4	Masculino: 4,3-4,9 Femenino: 7,5-9,3	Masculino: 4,0-4,2 Femenino: 6,1-7,4	Masculino: < 4,0 Femenino: < 6,1				
Circunferencia muscular del brazo, cm		Masculino: ≥ 23,6 Femenino: ≥ 19,5	Masculino: 22,4-23,5 Femenino: 18,6-19,4	Masculino: 21,2-22,3 Femenino: 18,0-18,5	Masculino: < 21,2 Femenino: < 17,9				
Albúmina sérica, g.L ⁻¹		> 35	30-35	26-30	< 26				
Conteo Total de Linfocitos, células.mm ⁻³		> 1.500	1.200-1.500	800-1.200	< 800				

Procesamiento estadístico de los resultados

Los datos demográficos y clínicos obtenidos de las PVIH/sida, y los resultados de las determinaciones antropométricas, bioquímicas e inmunológicas; junto con los puntajes devueltos por el algoritmo de Chang y la ESG, se almacenaron en un contenedor digital creado con EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmond, Virginia, Estados Unidos).

Los datos se redujeron mediante estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar) y agregación (porcentajes), según el tipo de la variable del estudio. La normalidad de las variables se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov¹⁸.

Las PVIH/sida se distribuyeron según el estado de la TARV y el conteo de CD4+. La existencia de diferencias entre las subpoblaciones se exploró mediante las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis; o tests de independencia basados en la distribución ji-cuadrado; según fuera el caso.

La frecuencia de desnutrición en la presente serie de estudio se estimó según el punto de corte del método empleado: *IMC*: < 18.5 Kg.m⁻²; *Algoritmo de Chang*: Puntajes antropométricos ≥ 4 y/o Puntajes (bioquímico + inmunológico) ≥ 3; indistintamente; y *ESG*: Puntajes B o C; respectivamente.

La asociación entre el conteo CD4+ y el estado nutricional se estimó mediante tests basados en la distribución ji-cuadrado después de distribuir los valores en una tabla 2 × 2 de contingencia. La fuerza de la asociación se estimó mediante el cálculo de la correspondiente razón de disparidades (OR). Anticipando el papel del estado de la TARV como covariable modificadora de la relación entre el conteo CD4+ y el estado nutricional, se construyeron funciones de regresión logística binaria que incluyeran dentro de las variables independientes tanto el estado nutricional de la PVIH/sida (por cualquiera de los 3 métodos empleados) como el estado de la TARV.

El análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó con los sistemas SPSS versión 11.5 (SPSS Inc., New York, Estados Unidos) y EPIDAT versión 3.1 (CDC Centros para el Control de las Enfermedades, Atlanta, Estados Unidos), en dependencia de las necesidades de cálculo. Para todas las pruebas estadísticas se consideró el 95% de certeza para denotar los eventos de interés como significativos¹⁸.

Resultados

La tabla II muestra las características demográficas y clínicas de las PVIH/sida que participaron en el pre-

Tabla II
Características demográficas y clínicas de las personas con VIH/sida que formaron parte de la población estudiada

Característica	Hallazgos
Sexo	Masculino: 157 [72,4] Femenino: 60 [27,6]
Domicilio de residencia	Municipio Pinar del Río: 117 [53,9] ¹ Otros municipios: 100 [46,1]
Años de edad, media ± s	32,7 ± 8,4
Años de edad en el diagnóstico confirmatorio de VIH+	< 30: 135 [62,2] ≥ 30: 82 [37,8]
Años transcurridos desde la confirmación del diagnóstico de VIH	≤ 5: 136 [62,7] > 5: 81 [37,3]
Conteos de células T CD4+, células.mm ⁻³	< 350: 70 [32,3] ≥ 350: 147 [61,7]
TARV instalada	Sí: 72 [33,2] No: 145 [66,8]
Años de TARV en el momento de la admisión en el estudio	≤ 2 años: 23 [31,9] > 2 años: 49 [68,1]
Fármacos antirretrovirales empleados en la TARV	Inhibidores de la Reversotranscriptasa análogos de nucleósidos: 72 [100,0] Inhibidores de la Reversotranscriptasa no análogos de nucleósidos: 25 [34,7] Inhibidores de las proteasas: 46 [63,9]

¹Incluye la ciudad cabecera provincial.

Tamaño de la serie: 217.

Fuente: Registros del estudio.

Fecha de cierre de los registros: Julio del 2013.

sente estudio. Predominaron los hombres sobre las mujeres. Más de la mitad de las PVIH/sida vivía en el municipio Pinar del Río, que incluye la ciudad cabecera provincial.

La edad promedio de las PVIH/sida fue de $32,7 \pm 8,4$ años. Ni el sexo ni el estado del TARV influyeron en la edad de la PVIH/sida: *Hombres* = $32,5 \pm 8,4$ años vs. *Mujeres* = $33,1 \pm 8,2$ años; (U de Mann-Whitney = 4549,5; Z = -0,388; p = 0,69); *TARV instalada*: $33,6 \pm 5,8$ años vs. *Sin TARV*: $32,2 \pm 9,3$ años (U de Mann-Whitney = 4433,0; Z = -1,784; p = 0,07).

Casi las dos terceras partes de las PVIH/sida tenían menos de 30 años de edad en el momento del diagnóstico confirmatorio de la infección.

El tiempo promedio de evolución tras la confirmación del diagnóstico de la infección por el VIH/sida fue de $4,1 \pm 4,4$ años. Poco más de la tercera parte de ellos acumulaba más de 5 años de evolución desde el momento de la confirmación del diagnóstico.

La mayoría de los pacientes tratados acumulaba más de 2 años de exposición a la TARV.

Los esquemas terapéuticos antirretrovirales administrados respondían a los protocolos normados en las "Pautas cubanas para el Tratamiento y Manejo de los pacientes con VIH/sida". Los inhibidores de la reverso-transcriptasa análogos de nucleósidos se emplearon en el 100% de los pacientes tratados.

Los conteos promedio de los linfocitos T CD4+ fueron de $465,9 \pm 234,0$ células.mm⁻³. Casi las dos terceras partes de la serie de estudio tenían conteos de los linfocitos T CD4+ ≥ 350 células.mm⁻³.

La tabla III muestra la influencia de algunas de las variables demográficas y clínicas sobre el estado de los conteos de las células TCD4+. Las mujeres exhibieron conteos promedio de CD4+ mayores que los observados en los hombres (U de Mann-Whitney = 3880; Z = -2,006; p < 0,05). Los pacientes con 5 años (o menos) transcurridos desde la confirmación del diagnóstico de la infección por VIH/sida tuvieron conteos superiores de CD4+ (U de Mann-Whitney = 4562; Z = -2,056; p <

0,05). Sin embargo, estas diferencias observadas no tuvieron repercusión clínica. En todo caso, los conteos promedio de CD4+ eran mayores del punto de corte de 350 células.mm⁻³.

La tabla IV muestra las características antropométricas, bioquímicas e inmunológicas de las PVIH/sida que participaron en el presente estudio. Casi la quinta parte de las PVIH/sida refirieron pérdida de peso. La CMB fue el indicador antropométrico más afectado, independientemente del sexo de la PVIH/sida. Se constató afectación mínima del PT, la Albúmina sérica y los CTL.

La frecuencia de desnutrición fue dependiente de la herramienta/método empleado de evaluación: *IMC*: 3,7%; *Algoritmo de Chang*: 7,8%; *ESG*: 11,1%; respectivamente.

La tabla V muestra la frecuencia de desnutrición devuelta con cada herramienta/método de evaluación, ajustada según el estado de la TARV. La frecuencia de desnutrición fue independiente de la TARV: *IMC*: Tratados = 4,2% vs. No Tratados = 3,4% ($\chi^2 = 0,07$; p > 0,05); *Algoritmo de Chang*: Tratados = 8,3% vs. No Tratados = 7,6% ($\chi^2 = 0,02$; p > 0,05); *ESG*: Tratados = 13,8% vs. No Tratados = 9,7% ($\chi^2 = 0,03$; p > 0,05); respectivamente.

La tabla VI muestra la asociación entre el estado nutricional y los conteos de las células TCD4+. Solo se pudo demostrar la asociación hipotetizada cuando el estado nutricional se calificó mediante la ESG, si bien la fuerza de la asociación fue débil. Las diferencias observadas con las otras 2 herramientas/métodos de evaluación no alcanzaron fuerza significativa: *IMC*: CD4+ < 350 = 5,7% vs CD4+ ≥ 350 = 2,7% (OR = 2,17; p > 0,05); *Algoritmo de Chang*: CD4+ < 350 = 12,9% vs. CD4+ ≥ 350 = 5,4% (OR = 2,56; p = 0,057); *ESG*: CD4+ < 350 = 17,1% vs CD4+ ≥ 350 = 8,2% (OR = 3,89; p = 0,049); respectivamente.

Cuando la serie de estudio se particionó según el estado de la TARV y los conteos CD4+, se originaron 4 subgrupos, como se expone a continuación: *Subgrupo I*:

Tabla III
Influencia de las características demográficas y clínicas sobre los conteos CD4+ de las personas con VIH/sida que formaron parte de la población estudiada

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

[¶] Significación de las diferencias observadas: p < 0,05

Tamaño de la serie: 217.

Fuente: Registros del estudio.

Fecha de cierre de los registros: Julio del 2013.

Tabla IV
Características antropométricas, bioquímicas e inmunológicas de las personas con VIH/sida que formaron parte de la población estudiada

<i>Característica</i>	<i>Hallazgos</i>
Sexo ¹	Masculino: 448,5 ± 232,2
Talla, cm	167,5 ± 8,5
Peso, Kg	66,1 ± 11,5
IMC, Kg.m ²	23,6 ± 3,7
Pérdida de peso, % de la serie de estudio	42 [19,4]
CB, cm	28,3 ± 3,3
PT, mm	14,9 ± 9,2
CMB, cm	23,6 ± 3,2
CMB < Punto de corte	Hombres: 57 [36,3] Mujeres: 23 [38,3]
PT < Punto de corte	Hombres: 8 [5,1] Mujeres: 3 [5,0]
Albúmina sérica, g.L-1	44,3 ± 5,6
CTL, células.mm ⁻³	2233,4 ± 752,6
Albúmina sérica < Punto de corte	8 [3,7]
CTL < Punto de corte	38 [17,5]

Tamaño de la serie: 217.

Fuente: Registros del estudio.

Fecha de cierre de los registros: Julio del 2013.

Tabla V
Asociación entre el estado nutricional y el estado de la terapia antirretroviral

<i>Herramienta/método de evaluación</i>	<i>TARV</i>		<i>Interpretación</i>
	<i>Tratados</i>	<i>No tratados</i>	
IMC, Kg.m ²			
– Desnutridos: < 18,5	3	5	$\chi^2 = 0,07$
– No Desnutridos: ≥ 18,5	69	140	
Algoritmo de Chang			
– Desnutridos	6	11	$\chi^2 = 0,037$
– No Desnutridos	66	134	
ESG			
– Desnutridos: Puntaje B/C	10	14	$\chi^2 = 0,87$
– No Desnutridos: Puntaje A	62	131	
	72	145	

Tamaño de la serie: 217.

Fuente: Registros del estudio.

Fecha de cierre de los registros: Julio del 2013.

No Tratados y CD4+ ≥ 350 células.mm⁻³: 47,5%; *Subgrupo II*: No Tratados y CD4+ ≥ 350 células.mm⁻³: 19,3%; *Subgrupo III*: Tratados y CD4+ ≥ 350 células.mm⁻³: 20,3%; y *Subgrupo IV*: Tratados y CD4+ ≥ 350 células.mm⁻³: 12,9%; respectivamente. La frecuencia de desnutrición en cada subgrupo de PVIH/sida, según la herramienta/método de evaluación, fue como se muestra en la figura 1. Los 3 métodos coincidieron en concentrar la mayor frecuencia de des-

nutridos entre aquellos pacientes no tratados con anti-retrovirales que se presentaron con conteos CD4+ < 350 células.mm⁻³.

El algoritmo de Chang y la ESG también identificaron una proporción mayor del 10% del subgrupo entre aquellos tratados con conteos CD4+ disminuidos. Ello no ocurrió con el IMC.

Finalmente, la tabla VII muestra los resultados de las funciones logísticas binarias aplicadas para evaluar la

Tabla VI
Asociación entre el estado nutricional y los conteos CD4+

Herramienta/método de evaluación	CD4+		Interpretación
	< 350	≥ 350	
IIMC, Kg.m ²			$\chi^2 = 1,190$ $p > 0,05$
– Desnutridos: < 18,5	4	4	OR = 2,17 [0,5-8,9]
– No Desnutridos: ³ 18,5	66	143	
Algoritmo de Chang			$\chi^2 = 3,610$ $p = 0,057$
– Desnutridos	9	8	OR = 2,56 [0,9-6,9]
– No Desnutridos	61	139	
ESG			$\chi^2 = 3,890$ $p = 0,049$
– Desnutridos: Puntaje B/C	12	12	OR = 2,330 [0,98-5,48]
– No Desnutridos: Puntaje A	58	135	
	70	147	

Tamaño de la serie: 217.

Fuente: Registros del estudio.

Fecha de cierre de los registros: Julio del 2013.

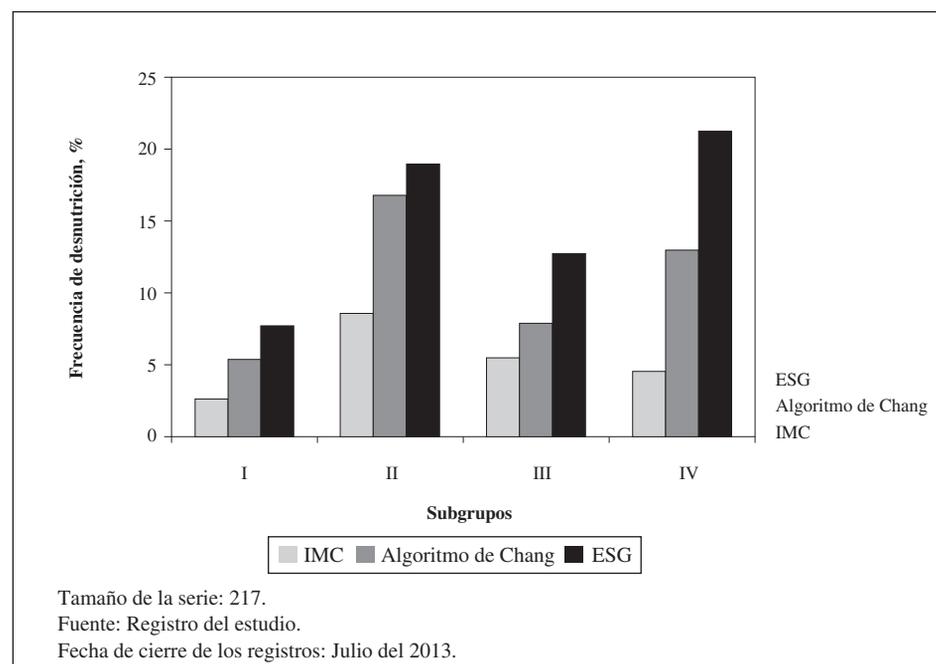


Fig. 1.—Distribución de la frecuencia de desnutrición observada con cada herramienta/método de evaluación, según el estado de la TARV y los conteos CD4+.

influencia concurrente del estado de la TARV y el estado nutricional sobre los conteos CD4+. Se asumió que el comportamiento del estado de la TARV fue independiente de los conteos CD4+, como se demostró anteriormente.

El término $\exp(B)$, derivado de los $\hat{\theta}$ estimados de los coeficientes del correspondiente modelo logístico, se tuvo como un indicador de la fuerza de la asociación entre la variable dependiente y el predictor en cuestión. La asociación entre los conteos CD4+ y el estado nutricional, después de ajustado el efecto de la TARV, fue

como sigue: IMC: $OR_{\text{RegresiónLogística}} = 2,141$ ($p = 0,295$); Algoritmo de Chang: $OR_{\text{RegresiónLogística}} = 2,563$ ($p = 0,066$); y ESG: $OR_{\text{RegresiónLogística}} = 2,254$ ($p = 0,065$); respectivamente. En cualquiera de los 3 casos, la asociación entre el estado nutricional y los conteos CD4+ fue débil, aún después de corregir el efecto de la TARV.

Discusión

En este trabajo se ha examinado la asociación entre

Tabla VII
Influencia del estado de la TARV y el estado nutricional sobre los conteos CD4+

<i>Herramienta/método de evaluación</i>	<i>B</i>	<i>Exp(B)[I.C. 95% para Exp(B)]</i>	<i>p</i>
IMC			
Constante	-0,927	0,396	0,000
TARV	0,442	1,555 [0,86-2,82]	0,156
- 1: Tratado			
- 2: No Tratado			
Estado nutricional	0,761	2,141 [0,52-8,89]	0,295
- 1: Desnutrido			
- 2: No Desnutrido			
Algoritmo de Chang			
Constante	-0,979	0,376	0,000
TARV	0,445	1,560[0,86-2,84]	0,146
- 1: Tratado			
- 2: No Tratado			
Estado nutricional	0,941	2,563[0,94-6,99]	0,066
- 1: Desnutrido			
- 2: No Desnutrido			
ESG			
Constante	-0,986	0,373	0,000
TARV	0,416	1,515[0,83-2,76]	0,175
- 1: Tratado			
- 2: No Tratado			
Estado nutricional	0,813	2,254[0,95-5,34]	0,065
- 1: Desnutrido			
- 2: No Desnutrido			

Tamaño de la serie: 217.

Fuente: Registros del estudio.

Fecha de cierre de los registros: Julio del 2013.

los conteos CD4+ y el estado nutricional de las PVIH/sida. El estado actual de los conteos CD4+ (empleados como indicadores de la progresión de la infección retroviral y la respuesta al tratamiento)¹⁹ se ha hecho depender del IMC, el puntaje devuelto por la ESG, o el cuadro nutricional establecido mediante el algoritmo descrito por Chang.

Resultó llamativa la baja frecuencia de pacientes con valores disminuidos de IMC, o calificados como desnutridos mediante las otras 2 herramientas empleadas en la evaluación nutricional.

Se han reportado estimados diferentes de prevalencia de desnutrición en las PVIH/sida. Mokori et al.⁸ encontraron que la frecuencia de desnutrición entre PVIH/sida en Uganda fue del 71,9%, según el puntaje asignado con la ESG. En contraste con este hallazgo, el 12% de estas personas se presentaron con valores bajos del IMC. Aplicando el algoritmo de Chang, Benavente et al.¹⁰ encontraron que el 32,5% de las PVIH/sida estudiadas, y que usaban antirretrovirales en régimen ambulatorio, mostraba algún grado de desnutrición. Freijo y Mengoni¹, después de completado el perfil nutricional de 22 pacientes diagnosticados de VIH/sida e internados en un hospital de la ciudad de Buenos Aires (Argentina), reportaron que la tasa de desnutrición fue dependiente de la herramienta/criterio utili-

zada: los valores reducidos del IMC se presentaron en el 64% de ellos, mientras que la ESG identificó al 85% de la serie de estudio como desnutridos¹.

La prevalencia de desnutrición entre las PVIH/sida pudiera depender de la implementación de la TARV. Cuando se estudió la presencia de desnutrición en la provincia de Pinar del Río, antes de la disponibilidad de la TARV, y utilizando el algoritmo de Chang (tal y como se ha hecho en este trabajo) para la evaluación del estado nutricional, se encontró una tasa de desnutrición del 21,7% entre individuos infectados pero asintomáticos⁹. La tasa encontrada también fue dependiente del estadio de progresión de la infección: el 42,7% de las PVIH/sida clasificados como IVC2 estaba desnutrido, así como el 87,5% de los asignados en la fase IVC1⁹. Luego, es probable que la baja prevalencia de desnutrición en la población estudiada en este trabajo sea el resultado de la actuación del sistema de atención integral a las PVIH/sida que ha establecido el Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba, así como de la respuesta favorable del individuo a los agentes antirretrovirales, lo que ha permitido el restablecimiento del estado inmune (y con ello, el estado nutricional); una mejor calidad de vida, una menor tasa de ocurrencia de enfermedades oportunistas, y una supervivencia prolongada.

A pesar de los beneficios que la TARV ha traído para

el tratamiento del VIH/sida, y la supervivencia del enfermo, también no es menos cierto que puede acarrear sobrepeso, obesidad y lipodistrofia. Varios estudios han reportado un predominio del sobrepeso y la obesidad en las PVIH/sida²⁰. Robles González et al.⁵ demostraron que el sobrepeso y la obesidad fueron prevalentes entre 1,689 pacientes estudiados, antes que la pérdida de peso.

Tampoco debe pasarse por alto la influencia del exceso de peso que afecta a la población general sobre la epidemiología de la desnutrición asociada a la infección por el VIH/sida. De hecho, casi la tercera parte de los sujetos estudiados tenía valores del IMC concordantes con un peso excesivo para la talla. El exceso de peso afecta hoy a más de la tercera parte de la población cubana²¹, y esta circunstancia también se extiende a las PVIH/sida, modificando potencialmente la relación que pueda existir entre el conteo CD4+ y el estado nutricional.

Resultados similares a los encontrados en este trabajo fueron encontrados por Zayas et al.⁴ después de determinar el estado nutricional de 1,000 PVIH/sida en Cuba con edades entre 24 y 59 años acogidos al Sistema de Atención Ambulatoria. En dicho estudio el exceso de peso se presentó en el 27,8% de los evaluados. Es obvio entonces que el estado nutricional de las PVIH/sida en Cuba tiende hacia el sobrepeso y la obesidad en la era de los antirretrovirales. Este aumento de peso, aunque deseable en la PVIH/sida como factor de protección ante la caquexia acompañante al VIH/sida, pudiera colocar al sujeto en riesgo incrementado de algunas de las comorbilidades englobadas dentro del Síndrome metabólico, como las enfermedades cardio y cerebro-vasculares, la Diabetes mellitus, las dislipidemias y la Hipertensión arterial.

También se hubiera anticipado que la repercusión de la infección por el VIH/sida sobre el sistema inmune, por un lado, y el estado nutricional, por el otro, hubiera sido más importante. Aunque en la presente investigación se encontraron conteos CD4+ inferiores a los esperados en un sujeto saludable, no infectado por el VIH/sida, sin embargo éstos superaban el punto de corte de 350 células.mm⁻³. Por lo tanto, se pudiera considerar que el daño del sistema inmune en la población de estudio es solo moderado, más aún si se tienen en cuenta el comportamiento de los CD4+ en otras áreas geográficas²².

Todas las razones anteriormente expuestas pudieran explicar la débil asociación entre el indicador nutricional empleado y los conteos CD4+.

No obstante, llama la atención la asociación observada entre los conteos CD4+ y el estado nutricional establecido mediante el algoritmo de Chang y la ESG, independientemente del estado de la TARV. Fue también llamativo que la mayor proporción de desnutridos se concentrara entre aquellos pacientes con conteos CD4+ < 350 células.mm⁻³. La ESG es un método clínico que reúne en un puntaje único datos sobre los cambios ocurridos recientemente en el peso, los ingresos

alimentarios, y la autonomía/validismo del enfermo, junto con la presencia continuada de trastornos gastrointestinales, la depleción de los tejidos magros y adiposo, y la presencia de edemas y ascitis; y que fue aplicado primariamente para la identificación de trastornos nutricionales en pacientes en espera de cirugía del tracto gastrointestinal²³. Desde la primera descripción de la ESG se han descrito numerosas aplicaciones de dicha herramienta en situaciones clínicas diferentes de la inicial, como la diálisis²⁴, el cáncer^{25,26} y la infección por VIH/sida¹⁰, por lo cual la ESG se ha convertido en una herramienta nutricional de aplicación global²⁷. El algoritmo de Chang se describió originalmente como un método de evaluación del paciente hospitalizado que combina variables antropométricas y bioquímicas del estado nutricional dentro de un sistema único de diagnóstico nutricional que asigna a aquel indistintamente a cuadros de depleción energética y/o proteica. El algoritmo de Chang también se ha empleado en la evaluación nutricional de las PVIH/sida atendidas tanto en régimen ambulatorio, como sanatorial, como los expuestos (o no) a TARV^{9,10}.

Así, el dispar comportamiento de los indicadores empleados en la descripción del estado nutricional de la PVIH/sida pudiera implicar que en casos especificados pueden concurrir elementos de deterioro nutricional junto con la disminución de los conteos CD4+. En tal sentido, se debe hacer notar que en este estudio, casi la quinta parte de los sujetos estudiados había experimentado una pérdida mayor del 10% del peso habitual, y la CMB se encontraba disminuida en poco más de la tercera parte de ellos.

Se pudiera señalar la probable presencia de una referencia circular entre los conteos CD4+ y el algoritmo de Chang. El algoritmo de Chang utiliza el conteo global de linfocitos como una de las variables de interés nutricional. El punto de corte que se ha recomendado para la calificación del conteo global de linfocitos es de 1500 células.mm⁻³. El conteo global de linfocitos también se emplea en el cálculo de los conteos CD4+. Luego, un conteo CD4+ disminuido implica un conteo global reducido de linfocitos, y viceversa. Esta referencia circular pudiera influir en la asociación entre el estado nutricional definido según el algoritmo de Chang y los conteos CD4+.

Habiendo dicho todo lo anterior, las consideraciones sobre el estado nutricional de la PVIH/sida permiten inferir el estado del sistema inmune y la respuesta a la TARV, por lo que la evaluación nutricional debe estar presente en todo programa de atención a estos enfermos.

Conclusiones

Desde la aparición del VIH, y a pesar de los avances ocurridos en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, todavía muchos pacientes infectados con VIH/sida que fallecen muestran distintas facetas de la desnutrición, como el desgaste y la caquexia. La eva-

luación y seguimiento del estado nutricional de la PVIH/sida constituye un pilar importante en la atención integral de ellos desde las etapas tempranas de la infección.

Por otro lado, y en virtud de la presencia del sobrepeso y la obesidad en las PVIH/sida, se debe explorar en próximos trabajos la asociación entre los conteos CD4+ y los indicadores de adiposidad corporal, como los pliegues cutáneos y la circunferencia de la cintura.

Referencias

- Freijo S, Mengoni A. Estado nutricional al ingreso de los pacientes internados con VIH. *Diaeta* [revista en la Internet]. 2010 Mar [citado 2013 Mar 21]; 28(130): 37-44. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-73372010000100007&lng=es.
- Kenneth G, Castro M.D, John W, Ward M.D, Laurence Slutsker M.D, James W et al. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS [linea] 1992 December [acceso 19 Nov 2012]; 41. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
- Stambullian M. Desnutrición en pacientes infectados con VIH y su tratamiento por vía oral. *ACTUALIZACIÓN EN NUTRICIÓN* 2010; 11 (1): 10-16. Disponible en: http://www.revistas-tasan.org.ar/pdf_files/trabajos/vol_11/num_1/RSAN_11_1_10.pdf
- Zayas GM, Álvarez A, Mujica E, Villalón MB, Blanco J, Pineda S et al. *Nutrición y SIDA. Manual para la atención alimentaria y Nutricional en personas viviendo con VIH/SIDA.* La Habana, 2004. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/cpicm-cmw/doc9.pdf>
- Robles-González L, Beas-Ibarra A, Cano-Saldaña Y M, Martínez-Saucedo M G. Estado nutricional de pacientes VIH positivos. *Revista Médica MD* 2011; 3 (2): 92-98. Disponible en: http://www.revistamedicam.com/sites/default/files/revistas/091_art_revison_estado_nutricio_de_pacientes_vih_positivos_rev_med_md_2011_32_copia.pdf.
- Linares Guerra EM, Bencomo Gómez F, Perez Hernandez LE, Torres creso O, Barrera Romero O. Influencia de la infección por VIH/SIDA sobre algunos indicadores antropométricos del estado nutricional. *DST-J bras Doenças Sex Transm* [linea] 2003 [acceso 25 Jun 2013]; 15 (3): 10-15. Disponible en: <http://www.uff.br/dst/jornaldst/influencia.pdf>.
- Linares EM, Bencomo JF, Pérez LE, Torres O, Barrera O. Influencia de la infección por VIH/SIDA sobre algunos indicadores bioquímicos del estado nutricional. *Revista Cubana Aliment Nutr* [linea] 2002 [acceso 14 Sep 2012]; 16 (2): 119-26. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol16_2_02/ali05102.htm
- Mokori A, Kabehenda MK, Nabiryo C, Wamuyu MG. Reliability of scored patient generated subjective global assessment for nutritional status among HIV infected adults in TASO, Kampala. *African Health Sciences* [linea] 2011 [acceso 25 Jun 2013]; 11 (Special Issue): 586-592. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3220126/>
- Linares M, Bencomo J, Santana S, Barreto J, Ruiz M. Aplicación del método Chang en la evaluación nutricional de individuos VIH/sida. *J Bras Doenças Sex Transm* 2005; 17(4): 259-64. Disponible en: <http://www.dst.uff.br/revista17-4-2005/Aplicacion-del-Metodo-Chang.pdf>
- Benavente G B. Estado nutricional y hábitos alimentarios de pacientes con VIH. *Revista Peruana de Epidemiología* [linea] 2011 [acceso 25 Jun 2013]; 15 (2): 113-117. Disponible en: http://rpe.epiredperu.net/rpe_ediciones/2011_V15_No2/8AO_Vol15_No2_2011_Nutricion_pacientes_VIH.pdf
- Duggal S, Chugh TD, Duggal AK. HIV and Malnutrition: Effects on Immune System. *Review Article. Clinical and Developmental Immunology* Volume 2012, Article ID 784740, 8 pages doi:10.1155/2012/784740. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/cdi/2012/784740/>
- MINSAP. Pautas para la Atención Integral al paciente con infección por VIH/sida en Cuba. Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS/VIH-sida. Dirección Nacional de Asistencia Médica. 2009. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/cuba_art.pdf.
- James W, Francois P. The choice of cut-off points for distinguishing normal body weights from underweight or chronic energy deficiency in adults», en *European Journal Clinic Nutrition*, 48 (Suppl. 3), pp. 179-184, 1994. Disponible en: <http://archive.unu.edu/unupress/food2/UID10E/UID10E1G.HTM>
- Díaz Sánchez ME. Manual de técnicas antropométricas para estudios nutricionales. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana. Cuba. 2008.
- Espinosa Borrás A, Martínez González C, Barreto Penié J, Santana Porbén S. Esquema para la evaluación antropométrica del paciente hospitalizado. *Revista Cubana Aliment Nutr* [linea] 2007 [acceso 25 Jun 2013]; 17(1): 72-89. Disponible en: http://www.revicubalimentosan.sld.cu/Vol_17_1/Art6_72_89.pdf
- Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chim Acta* 1997 Feb 3; 258 (1): 21-30.
- Polo R, Gómez-Candela C, Miralles C, Locutura J, Álvarez J, Barreiro F. et al. Recommendations from SPNS/GEAM/SENBA/SENPE/AEDN/SEDCA/GESIDA on nutrition in the HIV-infected patient. *Nutr. Hosp.* [revista en la Internet]. 2007 Abr [citado 2013 Jun 27]; 22(2): 229-243. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000200014&lng=es.
- Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. *Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Una ayuda para los que se inician en la investigación Biomédica.* Editorial EAE Académica Española. Madrid: 2012.
- Lifson AR, Elizabeth Krantz EM, Eberly LE, Dolan MJ, Marconi VC, Amy C, Weintrob AC et al. Long-term CD4+ lymphocyte response following HAART initiation in a U.S. Military prospective cohort. *AIDS Research and Therapy* 2011; 8:2-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244701>
- Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A. et al. Increasing Rates of Obesity among HIV-Infected Persons during the HIV Epidemic. *PLoS ONE* 2010; 5(4): e10106. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0010106>.
- Jiménez Acosta S, Díaz Sánchez ME, García Roche RG, Bonet Gorbea M, Wong Ordóñez I. Cambios en el estado nutricional de la población cubana adulta de diferentes regiones de Cuba. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [revista en la Internet]. 2012 Abr [citado 2013 Ago 09]; 50(1): 4-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032012000100002&lng=es.
- Thakar MR, Abraham PR, Arora S, Balakrishnan P, Bandyopadhyay B, Joshi AA et al. Establishment of reference CD4+ T cell values for adult Indian population. *AIDS Research and Therapy* 2011; 8:35:2-9. Disponible en: <http://www.aidsresearchtherapy.com/content/pdf/1742-6405-8-35.pdf>
- Detsky AS, McLaghlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN* 1987; 11: 8-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3820522>.
- Ordóñez Pérez V., Barranco Hernández E., Guerra Bustillo G., Barreto Penié J., Santana Porbén S., Espinosa Borrás A. et al. Estado nutricional de los pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos en el programa de Hemodiálisis del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". *Nutr. Hosp.* [revista en la Internet]. 2007 Dic [citado 2013 Ago 09]; 22(6): 677-694. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000800007&lng=es.
- Gómez-Candela C, Luengo LM, Cos AI, Martínez-Roque V, Iglesias C, Zamora P et al. Valoración global subjetiva en el paciente neoplásico. *Nutr Hosp* [revista en la Internet]. 2003 Dic [citado 2013 Ago 09]; 18(6): 353-357. Disponible en:

- http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112003000600006&lng=es.
26. Ortiz Reyes S, Aguilar Martínez F, Llanes Díaz G, González Díaz ME, González Villalonga JA, Santana Porbén S, et al. Valor predictivo de la encuesta subjetiva global en la conducta quirúrgica y la evolución posoperatoria del cáncer colorrectal. *Revista Mexicana de Coloproctología, Enfermedades del ano, recto y colon* 2005; 11 (3):114-122. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/proctologia/c-2005/c053d.pdf>
27. Santana Porbén S. Comentario al artículo Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status? *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1987; 11(1):8-13. *Nutr Hosp* [revista en la Internet]. 2008 Ago [citado 2013 Ago 10]; 23(4): 395-407. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112008000500013&lng=es.