

Contribución del análisis del Estado Redox a la evaluación integral en la infección VIH/sida

Autores Principales: Lic. Lizette Gil del Valle PhD¹ , Lic. Rosario Gravier Hernández¹

Otros Autores: Ivón González Blanco ², Vianka Calá Echevarría ¹, Daniel Pérez Correa¹, Olga Castaño¹, Olga Pomier ¹, Ida González¹ , Sirley González Laime ³, Zuleika Casamayor Laime ³, Angélica Reyes ¹

Colaboradores: 17

Filiaciones:

¹Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí

²Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana

³Grupo Empresarial LABIOFAM

1. Resumen

ANTECEDENTES: La evaluación del estado de oxidación-reducción en pacientes aporta evidencias de la concentración de bioactivos endógenos relacionados a eventos moleculares involucrados en los mecanismos fisiopatológicos que no pueden ser explicados por el seguimiento de los exámenes complementarios de diagnóstico clínico. A pesar de los reportes existentes en la literatura internacional relacionados con el estado redox y la infección por VIH, la asociación e interdependencia de las variables del estado redox y los marcadores de progresión de la enfermedad no han sido evaluadas (efecto en replicación viral y apoptosis).

Los resultados de un conjunto de investigaciones realizadas entre 2010-2015, que incluyen: estudios de casos y controles (pacientes seropositivos al VIH con diferentes condiciones clínicas (asintomáticos, sida, insuficiencia renal crónica, síntomas reumatológicos y diagnósticos tardíos) y estudios longitudinales (pacientes pediátricos, pacientes con tres combinaciones de antirretrovirales-ARV y evaluación de efecto de la hemodiálisis) que aportan evidencias del incremento de las alteraciones oxidativas y disminución de la capacidad antioxidante en las diferentes condiciones clínicas con una extensión moderada del proceso de oxidación-reducción y diversos patrones con respecto a los controles aparentemente sanos. También en la caracterización del efecto de la terapia antirretroviral en estos indicadores del balance redox se evidenció incremento de las alteraciones oxidativas y disminución de la capacidad antioxidante estadísticamente significativas ($p < 0,05$) a los 6 meses de la terapia con respecto al valor de inicio en las tres combinaciones. Se constató la efectividad del tratamiento en el 76 % del total de pacientes incluidos y de una muestra de 40 pacientes, el 75 % mostró concentración de los ARV en sangre en el rango terapéutico definido. El presente resultado constituye una investigación básica con aportes al conocimiento sobre la interdependencia del estado redox y los marcadores de progresión en los pacientes VIH/sida. Se aporta información con utilidad en la toma de decisiones lo que pudiera repercutir en un mejor manejo de los pacientes. Se contribuye a la caracterización integral que fundamenta la necesidad de acciones para modular el desbalance redox existente en estos pacientes y se contribuye también a la serie de publicaciones (4 extranjeras de factor de impacto 1,7-2,58) relacionadas con la temática con introducción en la docencia de pregrado y postgrado.

CONCLUSIONES: La terapia antirretroviral en el período evaluado repercute de manera beneficiosa en los marcadores de progresión con persistencia del

daño oxidativo a lípidos y proteínas séricas lo que puede incidir en la evolución de la infección. Las técnicas multivariadas de análisis factorial y discriminante permitieron realizar una valoración integral de la influencia (interdependencia) del estado redox en los indicadores de progresión tanto en las condiciones clínicas como en los pacientes con tratamiento.

2. Comunicación Corta

2.1. INTRODUCCIÓN

Actualmente entre los factores reconocidos que contribuyen a la progresión de diversas condiciones clínicas se encuentra la pérdida del equilibrio del estado de reducciónoxidación (redox) del ambiente endógeno que conduce al estrés oxidativo (EO). Evento de carácter multifactorial que ha sido relacionado con circuitos de señalización celular que conlleva a la activación de la expresión de genes como la replicación de ciertos virus como el VIH y su influencia en la activación de vías de apoptosis como la mediada por el receptor CD95 y su ligando CD95L.

Con el objetivo de caracterizar el EO en la infección por VIH y poder atribuir un significado a la influencia de este en la evolución de la infección con la valoración de los marcadores de progresión (carga viral y linfocitos T CD4+) se determinaron 7 indicadores (3 de daño oxidativo –malonildialdehído, hidroperóxidos y productos avanzados de la oxidación a proteínas- y 4 de actividad antioxidante – glutatión reducido, superóxido dismutasa, catalasa y potencial de peroxidación) en 2 estudios, uno de casos y controles relacionado con pacientes de diferentes condiciones clínicas y otro estudio longitudinal relacionado con el efecto de tres combinaciones de terapia antirretroviral y la hemodiálisis.

2.2. Objetivos

Objetivo General:

1. Evaluar índices del estado redox en diferentes condiciones clínicas e intervenciones en la infección VIH.

Objetivos Específicos:

1. Determinar índices del estado redox en individuos adultos y pediátricos aparentemente sanos de diversas edades y sexo.
2. Determinar índices del estado redox en personas viviendo con VIH (PVVIH) adultos (asintomáticos, sida, diagnóstico tardío de VIH, con insuficiencia renal crónica y síntomas reumatológicos)
3. Determinar índices del estado redox en PVVIH pediátricos con tratamiento antirretroviral.
4. Evaluar el efecto de la hemodiálisis en PVVIH adultos con insuficiencia renal crónica.
5. Evaluar el efecto de tres combinaciones de terapia antirretroviral con genéricos de producción nacional en pacientes sida por 6 meses. Correlacionar con la efectividad del tratamiento antirretroviral.

2.3. UNIVERSO, MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los procedimientos fueron realizados según lo aprobado por los Comités Internacionales para ensayos en humanos (Declaraciones de Helsinki, Asamblea Médica Mundial, 2004), los de ética de manejo del paciente VIH-sida, y de acuerdo con las regulaciones nacionales establecidas. Las investigaciones realizadas se justificaron desde el punto de vista ético y fueron evaluadas desde el punto de vista ético, científico y metodológico por el comité científico especializado del Hospital y el comité de ética, ambos del IPK, así como del MINSAP de acuerdo a los requerimientos de los estudios y protocolizados en dos proyectos asociados a programa 1003022 y 131094.

El diagnóstico del estado redox (PP, MDA, GSH, HPO, SOD, CAT, PAOP), los marcadores de progresión de la enfermedad (CD3, CD4), la carga viral y los índices bioquímicos clínicos (Hb, leucograma con diferencial, Plq, ALAT, Creat, Alb, AU y glucosa) fueron evaluados en los pacientes y en individuos aparentemente sanos relacionados en edad y sexo a los grupos de estudio. Considerando el mismo como diagnóstico integral.

Diseños experimentales

1. Caracterización de la población VIH asintomática, sida, diagnóstico tardío de VIH, con insuficiencia renal crónica y síntomas reumatológicos

en relación con una población aparentemente sana.

El diagnóstico integral fue evaluado en una extracción de 263 PVVIH-sida adultos cubanos ambulatorios diagnosticados como seropositivos y a los cuales se les realizó el examen confirmatorio. Los individuos aparentemente sanos (64) fueron investigadores del IFAL, el IPK u otros. Todos los participantes cumplieron los criterios de inclusión de acuerdo a los objetivos.

2. Estudio prospectivo de la población VIH con insuficiencia renal crónica en una sesión de hemodiálisis.

El diagnóstico integral fue evaluado en tres extracciones de una sesión de hemodiálisis (0, 30 minutos y 240 minutos) de 20 PVVIH-sida adultos cubanos ambulatorios diagnosticados como seropositivos con insuficiencia renal crónica (IRC y a los cuales se les realizó el examen confirmatorio.

3. Estudio longitudinal de la población VIH adulta tratada con antirretrovirales genéricos cubanos en un periodo de 6 meses. El diagnóstico integral fue evaluado en dos extracciones (una previa a tomar la terapia y la segunda después de 6 meses de tratamiento) de 120 PVVIH-sida adultos ambulatorios diagnosticados como seropositivos y a los cuales se les realizó el examen confirmatorio y se les indicó terapia antirretroviral de manera independiente en 3 combinaciones distintas AZT/3TC/NVP, AZT/3TC/IDV y d4T/3TC/NVP.

4. Estudio longitudinal de la población VIH pediátrica tratada con antirretrovirales genéricos cubanos en un periodo de 6 años. El diagnóstico integral fue evaluado en dos extracciones de 12 pacientes en edad pediátrica infectados con VIH por transmisión vertical que consumían terapia antirretroviral en combinaciones distintas.

Todos los individuos involucrados en los diferentes diseños acudían a consultas especializadas del Hospital del Instituto Pedro Kouri y firmaron un consentimiento informado de acuerdo con su participación en los estudios después de conocer de manera escrita y verbalmente los métodos a seguir y los objetivos del estudio.

Procesamiento estadístico general

En el análisis estadístico se determinaron los parámetros estadísticos descriptivos para cada variable que se expresó como la media \pm DE. Se realizó un análisis de varianza y comparación de medias de la evaluación de los índices bioquímicos, el grupo de pacientes fue comparado con el grupo control. Las medias de los valores de cada indicador del grupo de pacientes en los es-

tudios de evaluación de efecto fueron comparados empleando como pruebas paramétricas T de student o ANOVA y como pruebas no paramétricas U-Mann Whitney o Krustall Wallis con post test de Dunn en dependencia del número de grupos a comparar. El software estadístico utilizado fue SPSS (versión 20), considerando diferencia significativa cuando $p < 0,05$. Además se conformaron dos variables compuestas que, analizan la variación conjunta de los índices. Se consideró éxito a la mejoría conjunta de las variables en el paciente y fracaso si al menos una de las variables consideradas no mejoraba. Se realizaron tablas de contingencia donde se mostró la frecuencia de respuesta (éxito y fracaso) por grupos de tratamientos y finalmente se compararon los grupos mediante la prueba de chi cuadrado de independencia. Se calculó además el intervalo de confianza para la diferencia de proporciones con un nivel de confiabilidad del 95 %. El análisis estadístico de la respuesta al ensayo se realizó considerando los individuos que terminaron el estudio.

Se realizaron 2 análisis multivariados: 1) factorial de componentes principales en el caso de los grupos que cumplieron con la distribución adecuada (el coeficiente de káiser fue mayor que 0,7) y 2) discriminante incluyendo los grupos de estudio e índices que fueron identificados como factores de asociación a las variables dependientes carga viral y Linfocitos T CD4+ en el análisis factorial.

2.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización de la población VIH adulta asintomática, sida, diagnóstico tardío de VIH, insuficiencia renal crónica, síntomas reumatológicos y pacientes pediátricos con antirretrovirales en relación con una población aparentemente sana relacionada en edad y sexo.

Los valores de las medias de las variables de estudio de los grupos de PVVIH asintomáticos, sida, diagnóstico tardío de VIH, con insuficiencia renal crónica y síntomas reumatológicos con tratamiento antirretroviral fueron comparados con la población supuestamente sana (Tabla 1). Se encontró diferencia significativa ($p < 0,05$) en todos los grupos de estudio en todas las variables del estado redox respecto al grupo control. Existen patrones diferentes de modificación de las variables redox que se constató por análisis de comparación de medias entre los grupos. Estos resultados sugieren que la alteración en el balance redox pudiera ser consecuencia del incremento de la acción oxidante y

disminución de la capacidad antioxidante en cualquiera de estas condiciones, siendo de mayor impacto en el grupo de DT lo que pudiera estar relacionado con la evolución de la infección.

Se realizó análisis factorial de componentes principales y de discriminante incluyendo las variables del estado redox y los indicadores de progresión de la infección VIH de los grupos de PVVIH asintomáticos, sida y diagnóstico tardío de VIH. A partir de estos estudios se obtuvo una adecuación de distribución muestral de varianzas válida para aseverar interdependencia y asociación entre estas variables ($K > 0,7$; $p < 0,05$) que puede ser explicada a través de 2 funciones discriminantes con valor predictivo y de clasificación.

Función 1 = $0,283MDA + 0,255PP - 0,006GSH + 0,002CAT + 0,044PAOP + 0,011HPO + 0,081SOD - 0,003CD4 - 2,747$

Función 2 = $0,022MDA + 0,27PP - 0,004GSH - 0,001CAT + 0,131PAOP - 0,003HPO + 0,046SOD + 0,001CD4 - 8,396$.

Estudio longitudinal prospectivo de la población VIH con insuficiencia renal crónica en una sesión de hemodiálisis.

Se encontró diferencia significativa ($p < 0,05$) en ambas extracciones para el grupo de estudio respecto a las variables del estado redox del grupo control y del valor final del grupo de estudio respecto al valor inicial (Tabla 2).

Estos resultados sugieren una alteración en el estado redox que pudiera resultar por incremento de la acción oxidante por interacción con la matriz de diálisis y la disminución de la capacidad antioxidante por pérdida de solutos con esta actividad lo que pudiera repercutir en la evolución de la infección.

Estudio longitudinal de la población VIH adulta tratada con antirretrovirales genéricos cubanos en un periodo de 6 meses.

Los valores de las variables de estudio de los grupos tratados de PVVIH a los 6 meses de tratamiento fueron comparados con el valor al momento de inicio de la TARVAE (Tabla 2). Se encontró diferencia significativa ($p < 0,05$) en los grupos de estudio respecto al grupo control. Estos resultados sugieren que la alteración en el estado redox pudiera resultar por incremento de la acción oxidante y disminución de la capacidad antioxidante en cualquiera de estas condiciones lo que pudiera jugar un papel en la evolución de la infección. Existen patrones diferentes de modificación de las variables redox que se constató por análisis de comparación de medias entre los grupos de trata-

miento, resultando el de mayor impacto el de d4T/3TC/NVP.

Se realizó análisis factorial de componentes principales y de discriminante incluyendo las variables de estudio de los grupos de PVVIH con las 3 combinaciones de TARVAE resultando en un análisis integral que evidencia dispersión del valor previo por daño con efectividad demostrada como disminución de la CV y aumento o estabilización de linfocito T CD4 +. A un grupo de 40 pacientes se les realizó cuantificación de antirretrovirales en sangre como constancia de adherencia a la terapia, resultando en 75 % de las concentraciones en el rango terapéutico para cualquiera de los antirretrovirales. Estudio longitudinal de la población VIH pediátrica tratada con antirretrovirales genéricos cubanos en un periodo de 6 años El análisis de los índices del estado redox muestra diferencias significativas entre los voluntarios sanos y los pacientes para todas las variables en ambos períodos evaluados (2005, 2011). No se encontró diferencias significativas ($p > 0,05$) en la comparación de los índices en los diferentes períodos.

Tabla 1. Valores de índices del estado redox en pacientes VIH de diferentes condiciones clínicas (media \pm DE)

Indicadores	VS	VIH A	sida	DT	MR	IRC
MDA (nmol/g Hb)	2,29 \pm 0,32	6,99 \pm 1,19 a	7,87 \pm 2,01 a	7,84 \pm 1,89 a	4,37 \pm 0,75 a	4,77 \pm 0,64 a
HPO (μ M)	117,01 \pm 3,47	146,92 \pm 26,09 a	146,83 \pm 21,01 a	151,24 \pm 12,24 a	164,0 \pm 21,55 a	151,22 \pm 31,45 a
PAOP (μ M Cloramina T)	13,94 \pm 2,52	21,54 \pm 6,12 a	20,40 \pm 5,88 a	39,14 \pm 8,19 abc	119,3 \pm 5,55 a	121,93 \pm 5,21 a
GSH (μ M/g Hb)	1218,38 \pm 215,10	432,32 \pm 27,11 a	446,35 \pm 23,78 ab	396,76 \pm 41,32 abc	413,52 \pm 18,22 a	419,33 \pm 9,95 a
CAT (U/mg Hb min)	146,62 \pm 25,79	288,75 \pm 49,31 a	321,00 \pm 54,01 a	316,50 \pm 126,56 a	452,14 \pm 57,0 a	270,0 \pm 44,72 a
SOD (U/mg Hb min)	2,90 \pm 0,76	4,27 \pm 1,72 a	3,97 \pm 1,38 a	4,55 \pm 1,85 a	4,35 \pm 1,52 a	3,71 \pm 1,15 a
PP (μ M)	6,80 \pm 0,32	10,79 \pm 1,62 a	11,26 \pm 1,88 a	15,09 \pm 3,32 abc	8,27 \pm 1,04 a	8,68 \pm 0,82 a
LTCD4+ (cel/mm ³)	1292,05 \pm 241,00	434,60 \pm 258,39 a	254,23 \pm 144,87 ab	189,78 \pm 159,01 abc	365,8 \pm 190,01 a	270,70 \pm 105,77 a
CV(Ul)	-	1169,41 \pm 2450,05	14 995,4 \pm 26609,1 b	710 674,1 \pm 2418373,9 bc	874,1 \pm 1323,5 b	8127,5 \pm 839,15 b

Leyenda: VS: Voluntarios aparentemente sanos VIH-, VIH A: Pacientes VIH+ asintomáticos, sida: pacientes VIH/sida, DT: pacientes con diagnóstico tardío de VIH/sida, MR manifestaciones reumatológicas, IRC, insuficiencia renal crónica, MDA: malonildialdeído, HPO: hidroperóxidos orgánicos, PAOP: productos avanzados de la oxidación de proteínas, GSH: glutatión reducido, CAT: actividad enzimática de la catalasa, SOD: actividad enzimática de la superóxido dismutasa, PP: potencial de peroxidación, LTCD4+: número de linfocitos T CD4+, CV: carga viral.

a representa diferencias significativas ($p < 0,05$) respecto al grupo VS
b representa diferencias significativas ($p < 0,05$) respecto al grupo VIH A
c representa diferencias significativas ($p < 0,05$) respecto al grupo sida

Tabla 2. Efecto de la terapia antirretroviral y la hemodiálisis en los índices del estado redox en pacientes sida (media \pm DE)

Índices	VIH A (MD \pm DE)	AZT/3TC/NVP		AZT/3TC/IDV		d4T/3TC/NVP		Pacientes Pediátricos	
		Extracción 1 (MD \pm DE)	Extracción 2 (MD \pm DE)	Extracción 1 (MD \pm DE)	Extracción 2 (MD \pm DE)	Extracción 1 (MD \pm DE)	Extracción 2 (MD \pm DE)	Extracción 1 (MD \pm DE)	Extracción 2 (MD \pm DE)
MDA (nmol/g Hb)	5,43 \pm 0,35 ^a	6,92 \pm 0,70 ^{ab}	8,79 \pm 0,76 ^{abc}	6,92 \pm 0,59 ^{ab}	8,80 \pm 0,49 ^{abc}	7,07 \pm 0,54 ^{ab}	10,5 \pm 1,7 ^{abc}	3,58 \pm 0,46 ^a	3,31 \pm 0,29 ^a
HPO (μ M)	135,7 \pm 11,36 ^a	163,19 \pm 7,4 ^{ab}	198,7 \pm 16,11 ^{abc}	139,40 \pm 5,89 ^a	152,6 \pm 5,27 ^{abc}	160,11 \pm 6,40 ^{ab}	202,4 \pm 17,3 ^{abc}	14,27 \pm 1,81 ^a	12,83 \pm 1,57 ^a
PAOP (μ M Cloramina T)	25,98 \pm 2,53 ^a	33,80 \pm 3,20 ^{ab}	50,13 \pm 5,51 ^{abc}	27,43 \pm 0,79 ^a	27,36 \pm 1,5 ^a	16,82 \pm 1,09 ^{ab}	37,6 \pm 1,7 ^{abc}	12,85 \pm 1,22 ^a	10,85 \pm 1,06 ^a
GSH (μ M/g Hb)	420,0 \pm 17,18 ^a	378,65 \pm 26,5 ^a	319,55 \pm 26,5 ^{abc}	426,6 \pm 26,6 ^a	334,1 \pm 33,1 ^{abc}	457,32 \pm 12,1 ^a	350,2 \pm 33,95 ^{abc}	406,35 \pm 40,72 ^a	306,44 \pm 26,12 ^a
CAT (U/mg Hb min)	277,1 \pm 16,89 ^a	295,0 \pm 20,10 ^a	366,22 \pm 20,3 ^{abc}	261,4 \pm 13,89 ^a	439,2 \pm 14,7 ^{abc}	342,86 \pm 22,4 ^{ab}	448,7 \pm 23,02 ^{abc}	131,29 \pm 16,83 ^a	116,65 \pm 11,75 ^a
SOD (U/mg Hb min)	3,35 \pm 0,04 ^a	3,48 \pm 0,30 ^a	3,22 \pm 0,24 ^a	3,12 \pm 0,35 ^a	3,20 \pm 0,31 ^a	3,22 \pm 0,35 ^a	3,21 \pm 0,33 ^a	3,9 \pm 0,6 ^a	3,6 \pm 0,8 ^a
PP (μ M)	15,15 \pm 1,02 ^a	13,00 \pm 1,23 ^a	13,20 \pm 1,01 ^a	10,47 \pm 1,41 ^{ab}	12,1 \pm 1,43 ^{abc}	11,44 \pm 1,87 ^{ab}	12,59 \pm 1,4 ^{ab}	14,27 \pm 1,81 ^a	12,83 \pm 1,57 ^a

Leyenda: VS: Voluntarios aparentemente sanos VIH-, VIH A: Pacientes VIH+ asintomáticos, sida: pacientes VIH/sida, AZT: Zidovudina, 3TC: Lamivudina, NVP: Nevirapina, IDV: Indinavir d4T: Stavudina, MDA: malonildialdeído, HPO: hidroperóxidos orgánicos, PAOP: productos avanzados de la oxidación de proteínas, GSH: glutatión reducido, CAT: actividad enzimática de la catalasa, SOD: actividad enzimática de la superóxido dismutasa, PP: potencial de peroxidación.

- ^a representa diferencias significativas (p <0,05) respecto al grupo VS.
- ^b representa diferencias significativas (p <0,05) respecto al grupo VIH A
- ^c representa diferencias significativas (p <0,05) entre las extracciones

2.5. CONCLUSIONES

El conocimiento de los procesos oxidativos, su persistencia a pesar de la efectividad demostrada de la terapia antirretroviral y las implicaciones fisiopatológicas contribuyen como evidencia a la necesidad de la búsqueda de estrategias terapéuticas para disminuir los efectos nocivos de estos eventos. A través de los resultados se reconoce, además, la importancia y utilidad del diagnóstico integral de indicadores bioquímicos del daño oxidativo, que contribuye, conjuntamente con la determinación de los marcadores de progresión de la enfermedad, a evaluar el efecto terapéutico de los tratamientos específicos, todo lo que pudiera repercutir en la calidad de vida de las personas y el manejo de las enfermedades. El significado de los procesos oxidativos en las enfermedades y en el empleo de algunos fármacos constituye un aspecto no esclarecido que necesita de estudios poblacionales longitudinales.

3. IMPACTO

- Investigación básica con aportes al conocimiento sobre la interdependencia del estado redox y los marcadores de progresión en los pacientes VIH/sida.
- Se aporta información para el manejo de casos, con utilidad en la toma de decisiones en el seguimiento de los pacientes.
- Caracterización integral que fundamenta la necesidad de acciones para modular el desbalance redox existente en estos pacientes.
- Contribución a serie de publicaciones relacionadas con la temática con introducción en la docencia de pregrado y postgrado.

Referencias

- [1] Ahmad A, Sadat M, Soulati M, Marashian M, Rahbar K, Aziz F. Effects of heparin and dalteparin on oxidative stress during hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *IJKD* 2009; 3:162-7.
- [2] Althof KN, Gebo KA, Gange SJ. CD4 count at presentation for HIV care in United States and Canada: Are those over 50 year more likely to have a delayed presentation? *AIDS Res Ther.* 2010; 7:45-53.
- [3] Baeir-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H. Chronic immune stimulation, oxidative stress, and apoptosis in HIV infection. *Biochem Pharmacol* 1997 Mar; 53 (6):755-63.
- [4] Bhogade RB, Suryakar AN, Katkam RV. Effects of antioxidant therapy on oxidative stress with special reference to hemodialysis. *Biom Res* 2009; 20(2): 105-8.
- [5] Boehringer Mannheim - Monheim (1988) Manual de técnicas y Datos Bioquímica. Alemania.
- [6] Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, Cavallini L, Cavalcanti G, De Fanti E, Zambello A, Borin D. Role of cellulosic and noncellulosic membranes in hyperhomocysteinemia and oxidative stress. *ASAIO J.* 2000 Sep-Oct; 46(5):625-34.
- [7] Cabrera S, Savio E. Actualizaciones clínico-terapéuticas en infección VIH. Durabilidad del tratamiento antirretroviral (TARV) en pacientes naive *Rev Panam Infectol.* 2007; 9 (1): 38-49.
- [8] Carcelain G, Debre P, Autran B. Reconstitution of CD4+ T lymphocytes in HIV-infected individuals following antiretroviral therapy. *Curr Opin Immunol.* 2001; 13: 483–8.
- [9] Church JA. HIV disease in children: The many ways it differs from the disease in adults. *Postgrad Med* 2000; 107(4):163-82.
- [10] Clairborne A: Catalase activity. En: Green-Wald RA, ed. *Handbook of Methods for Oxygen Radical Research.* Boca Ratón, FL: CRC Press Inc; 1986: 283-4.

- [11] Coaccioli S, Crapa G, Fantera M, Del Giorno R, Lavagna A, Standoli ML, Frongillo R, Biondi R, Puxeddu A. Oxidant/antioxidant status in patients with chronic HIV infection. *Clin Ter* 2010; 161(1):55-8.
- [12] Codina MG, Tórtola MT. Diagnostic utility of nucleic acid detection by real-time polymerase chain reaction. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24 (9): 539-40.
- [13] Day BJ, Lewis W. Oxidative stress in NRTI-induced toxicity. *Cardiovas Toxicol* 2004; 4: 207-16.
- [14] Deaney CL, Feyi K, Fomest CM, Freeman A, Harman G, McDonald MS, Petrie A, Shaw SJ, Stone TW, Shoy N, Darlington LG. Levels of lipid peroxidation products in a chronic inflammation disorder. *Rev Commun Mol Pathol Pharmacol* 2001; 110: 87-95.
- [15] Dobmeyer TS, Findhammer S, Dobmeyer JM, et al. Ex vivo induction of apoptosis in lymphocytes is mediated by oxidative stress: role of lymphocyte loss in HIV infection. *Free Radic Biol Med* 1997; 22:775-85.
- [16] Droge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev* 2002; 82:47-95.
- [17] Dursun E, Ozben T, Suleymanlar G, Dursun B, Yakupoglu G. Effects of hemodialysis on the oxidative stress and antioxidants. *Clin Chem Lab Med* 2005; 40 (10):1009-13.
- [18] Erdelmeier I, Gerard MD, Yadan JC, Chaudiere J. Reactions of N methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxialkenals. Mechanistic aspects of the colorimetric assay of lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol* 1998; 11(10): 1184-94.
- [19] Filippin L.I., Vercelino R., Marroni N.P., Xavier R.M. Redox signalling and the inflammatory response in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2008; 152:415-22.
- [20] Gil L, Lewis L, Martinez G, Tarinas A, González I, Álvarez A, Tápanes R, Giuliani A, León OS, Pérez J. Effect of increased of dietary micronutrient intake on oxidative stress indicators in HIV/AIDS patients. *Int J Vit Nut Res* 2005; 75(1): 19-27.

- [21] Gil L, Martínez G, González I, Tarinas A, Álvarez A, Giuliani A, Molina R, Pérez J. Contribution to characterization of oxidative stress in HIV/AIDS patients. *Pharmacol. Res* 2003; 47: 217-24.
- [22] Giorgi JV. Characterization of T lymphocytes subset alterations by flow cytometry in HIV disease. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 677:126–37.
- [23] González I, Gil L, Molina R, González A, Toledo ME, Diaz-Jidy M, Pérez J. Características inmunológicas de los niños infectados por vía vertical con el VIH: estudio de casos y controles. *Revista de Investigación Clínica* 2005; 57 (4): 498-504.
- [24] González M, Puchades MJ, Garcia R, Saéz G, Tormos MC, Miguel A. Effects of hemodialysis therapy on oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Nefrología* 2006; 26 (2):218-225.
- [25] Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Fourth Ed. Oxford University Press, 2007.
- [26] Halliwell B. The wanderings of a free radical. *Free Radical Biology & Medicine*. 2009; 46; 531–42
- [27] Himmelfarb J. Oxidative stress in hemodialysis. *Contrib Nephrol* 2008; 161:132-7.
- [28] Hulgan T, Morrow J, D'Aquila RT, Raffanti S, Morgan M, Rebeiro P Haas DW. Oxidant stress is increased during treatment of human immunodeficiency virus infection. *CID* 2003; 37: 1711-7.
- [29] Lee HC, Wei YH. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and apoptosis in aging. *Exp Biol Med*. 2007; 232: 592-606.
- [30] Linares GL, Acosta V. *Estadística multivariada*. La Habana. Universidad de la Habana; 1986: 221-89.
- [31] Louthrenoo W. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20 (1): 92-9.
- [32] Lozanoa F, Domingo P. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (6): 455–65.

- [33] Mandas A, Luigi Iorio E, Congiu M.G, Balestrieri C, Mereu A, Cau D, Dessi S and Curreli N. Oxidative imbalance in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy. *J Biomed Biotechnol* 2009; Epub 749575.
- [34] McLemore JL, Beeley P. Rapid automated determination of lipid hydroperoxide concentrations and total antioxidant status of serum samples from patients infected with HIV. *Am J Clin. Pathol* 1998; 109: 123-30.
- [35] Nguyen BY, Reveille JD. Rheumatic manifestations associated with HIV in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21 (4): 404-10.
- [36] OMS. ONUSIDA. Programa de VIH/SIDA Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Edición 2010. ISBN 978 92 4 359976 2.
- [37] Ozdelmirler G, Mehmetcik G, Oztezcan S, Toker G, Sivas A, Uysal M, Peroxidation potential and antioxidant activity of serum in patients with diabetes mellitus and myocard infarction. *Metab Res* 1995;271: 194-6.
- [38] Pérez J, Pérez D, González D, Díaz M, Millán JC, Orta M. Pautas cubanas para el tratamiento antirretroviral en los pacientes con VIH/SIDA. 2008; IPK, MINSAP.
- [39] Pretorius E, Clinker H, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit.* 2011; 33: 265-74.
- [40] Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 350-61.
- [41] Sherwood L. In: Belmont CA, Editor. *Human physiology: from cells to systems*, Wadsworth Publishing Co. 2004.
- [42] Srinivas A, Dias BF. Antioxidants in HIV positive children. *Ind J Ped* 75; 2008: 347-50.
- [43] Sundaram M, Saghayam S, Priya B, Venkatesh KK, Balakrishnan P. Changes in antioxidant profile among HIV-infected individuals on generic highly active antiretroviral therapy in southern India. *Int J Infect Dis.* 2008; 12: 61-66.

- [44] Tsimikas S. Measures of oxidative stress. *Clin Lab Med* 2006; 26(3):571–90.
- [45] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39 (1): 44–84.
- [46] Wanchu A, Rana SV, Pallikkuth S, Sachdeva RK. Short communication: oxidative stress in HIV-infected individuals: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009; 25: 1307–11.
- [47] Ward R, McLeish K. Oxidant stress in hemodialysis patients: what are the determining factors? *Artif Organs* 2003; 27(3):230-6.
- [48] Witko-Sarsat V, Friedlander M. Advanced oxidation protein product as novel mediators of inflammation and monocytes activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998; 161: 2524-32.